

UNIVERSITE DE PARIS - FACULTE DE PHARMACIE

Etude bactériologique d'Escherichia coli
isolés au cours de gastro-entérites infantiles.

T H E S E

pour l'obtention du diplôme de
Docteur de l'Université de Paris
(Pharmacie)

présentée et soutenue publiquement
par

Simone LE MINOR

Assistante à l'Institut Pasteur

le 20 juin 1953

JURY : { Mlle LAMBIN Président
 { MM. JANOT)
 { GERMAN) Assesseurs

UNIVERSITE DE PARIS - FACULTE DE PHARMACIE

Etude bactériologique d'Escherichia coli
isolés au cours de gastro-entérites infantiles.

T H E S E

pour l'obtention du diplôme de
Docteur de l'Université de Paris
(Pharmacie)

présentée et soutenue publiquement
par

Simone LE MINOR

Assistante à l'Institut Pasteur

JURY : { Mlle LAMBIN Présidente
 { MM. JANOT)
 { GERMAN) Assesseurs

PERSONNEL DE LA FACULTE DE PHARMACIE DE PARIS

Administration :

M. René FABRE, Doyen
M. DELABY, Assesseur,
M. G. CUVIER, Secrétaire Général
MM. L. JEANDEL, Secrétaire,
A. QUILLIOT, Rédacteur.
M. E. BUVAT, Commis
Mlle M. DENNY, Commis.
Mme M.L. ESPINASSE, Rédactrice

PROFESSEURS :

MM. FABRE	Toxicologie.
DELABY	Pharmacie chimique.
PICON	Chimie minérale.
MASCRE	Botanique.
FLEURY	Chimie biologique.
JANOT	Pharmacie galénique.
CHARONNAT	Chimie organique.
VALETTE	Pharmacodynamie.
BEDEL	Législation, Déontologie et Histoire de la Pharmacie.
PARIS	Histoire naturelle des médica- ments simples d'origine végétale.
GUILLOT	Physique.
GAUTIER	Chimie analytique.
LAMBIN (Mlle)	Microbiologie.
N.....	Zoologie appliquée.
RAOUL	)
DOMANGE	)
CRETE	{ Professeurs sans chaire.
COURTOIS	}

Doyen honoraire : M. RADAIS

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. DELEPINE et LEBEAU, Membres de l'Institut.
BOUGAULT, HERISSEY, LAUNOY.

MAITRES DE CONFERENCE :

MM. MORETTE	Sciences physiques et chimiques
CAVIER	Sciences naturelles.
TRUHAUT	Sciences physiques et chimiques
MOREAU	Sciences physiques et chimiques
GUY	Sciences physiques et chimiques
GERMAN	Sciences naturelles.

CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES :

MM. CORRIEZ	Physique.
HARISPE, travaux pratiques première année	Chimie générale et pharmaceu- tique.
DEYSSON	Botanique.
GIRARD	Chimie biologique.
MANGEOT	T.P. quatrième année.
PIETTE	Biologie animale.
RENAULT	Chimie analytique.
DESVIGNES	Microbiologie.

INSTITUT DE PHARMACOTECHNIE ET DE PHARMACODYNAMIE

MM. GOUTAREL	Pharmacotechnie galénique.
QUEVAUVILLER	Pharmacodynamie.
WAROLIN	Pharmacotechnie chimique.
Bibliothécaire en Chef	M. GARNIER
Bibliothécaires	(Mlle LAVAUD
	(Mme KREHMER

A mon mari

Nous avons voulu partager :
joies, épreuves, travail.

A mes enfants

A mes parents

Le Docteur et Madame L. ROBERT
Monsieur et Madame E. LE MINOR

A tous les miens.

A non erat

Non enim vultu periturus
Totus, quodcumque, transit.

A non vultu

A non vultu

Ille vultu et vultu et vultu
Vultu et vultu et vultu et vultu

A non vultu

A Mademoiselle le Professeur S. LAMBIN

Professeur de Microbiologie à la Faculté de Pharmacie

qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette
• thèse et dont les conseils nous
ont été si précieux.

A Monsieur le Professeur M.M. JANOT

Professeur de Pharmacie Galénique à la Faculté de Pharmacie

qui a bien voulu faire partie du
Jury de cette thèse, en témoignage
de notre respectueuse reconnaissance

A Monsieur A. GERMAN

Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie

Pharmacien des Hôpitaux de Paris

avec l'expression de notre vive
gratitude.

A Monsieur le Professeur Jacques TRÉFOUËL
Directeur de l'Institut Pasteur
Membre de l'Institut et de l'Académie de Médecine

qui nous a accueillie dans la grande
famille pastoriennne. Nous l'assurons
ici de notre respectueuse gratitude
et de notre profond attachement à
l'Institut.

Au Docteur Antoine BONNEFOI

Chef de Service à l'Institut Pasteur

qui a bien voulu nous accepter dans son service, n'a cessé de nous prodiguer ses conseils et ses encouragements et dont la grande bienveillance nous a été si précieuse. En témoignage de toute notre reconnaissance.

A Madame le Docteur J. GRABAR

Au Docteur L. GUIBERT

Chefs de laboratoire à l'Institut Pasteur

Une grande amitié et le travail quotidien nous unissent depuis plusieurs années.

A mes Maîtres de la Faculté de Pharmacie

et de l'Institut Pasteur

PLAN DU TRAVAIL

INTRODUCTION.

Ière PARTIE

- Historique (Essais d'isolement de virus (p. 4)
(Recherche sur les bactéries (p. 7)
(Pouvoir pathogène expérimental (P. 22)
(Réactions humorales (p. 28)
(Transmission de la maladie (p. 33)
(Discussion (p. 39)

Terminologie (p. 43)

IIème PARTIE

Essais personnels (p. 45)

Chapitre I. Caractères biochimiques et sérologiques.

- 1) Milieux utilisés (P. 47)
- 2) Constitution antigénique des coliformes (p. 52)
 - (antigènes O (p. 52)
 - (antigènes K (p. 52)
 - (antigènes H (p. 55)
- 3) Comportement des E. coli sur milieu gélosé à l'acide phényl-propionique (p. 59)
- 4) Résultats (p. 61)

Chapitre II. Sensibilité aux substances antibiotiques et aux sulfamides "in vitro".

- 1) Technique d'étude (p. 86 et 91)
- 2) Résultats (p. 88 et 96)

Chapitre III. Discussion : relations entre les différentes propriétés des souches étudiées (p. 98)

Conclusion (p. 104)

Bibliographie (p. 106)

I N T R O D U C T I O N

La gastro-entérite du nourrisson est une affection d'une extrême fréquence, au cours de laquelle le pourcentage de mortalité est souvent élevé. Aussi s'est-on depuis longtemps attaché à en rechercher les agents étiologiques.

La plupart des auteurs admettent, à l'heure actuelle, que les gastro-entérites peuvent relever de trois facteurs :

1) elles peuvent être non infectieuses, secondaires à un déséquilibre alimentaire ou parfois liées à des incidents secondaires au développement de l'enfant.

2) elles peuvent être secondaires à des infections parentérales telles que l'otite et les maladies cutanées.

3) elles peuvent, enfin être primaires, infectieuses.

A la suite de GILES et SANGSTER (80), il est possible, d'après nos connaissances bactériologiques actuelles de diviser ces dernières en :

a) gastro-entérites dues à un agent pathogène connu: le B. de Shiga, les autres Shigella (en particulier le B. de Sonne dans nos contrées tempérées) et les Salmonella. C'est dans ce groupe que les auteurs de travaux récents pensent qu'il faille inclure les Escherichia coli isolés de gastro-entérites infantiles. On peut aussi ajouter à ce groupe les diarrhées provoquées par des parasites tels que les helminthes et les flagellés.

b) gastro-entérites à agent pathogène inconnu.

Dans ce groupe d'attente sont rangées les gastro-entérites infectieuses dont l'agent étiologique n'est pas encore identifié.

Le Centre des Salmonelles de l'Institut Pasteur, où nous travaillons, poursuit depuis plusieurs années, en liaison avec certains services de pédiatrie, des recherches dans ce domaine.

Dans le cadre de ces recherches, nous nous sommes particulièrement attachée à l'étude des types d'*Escherichia coli* retrouvés avec une grande fréquence par les divers chercheurs dans certaines formes de diarrhées infantiles.

Avant de relater nos essais personnels, nous ferons, dans un premier chapitre, l'historique des travaux relatifs à ces germes : épidémiologie, établissement de la classification sérologique, essais du pouvoir pathogène expérimental, étude des réactions humorales.

Toutes ces études reprises et complétées ces dernières années ont fourni des arguments en faveur du pouvoir pathogène de ces germes.

Le chapitre suivant sera consacré à l'examen des propriétés biochimiques, sérologiques (antigènes O, K et plus particulièrement détermination de l'antigène H) de 350 souches d'*E. coli* de provenance très variée. Notre travail se poursuit par l'étude de la sensibilité "in vitro", de ces souches, à divers antibiotiques et sulfamides (étude portant sur 1250 souches en notre possession). Ces mêmes souches ont été également examinées quant à leur comportement sur milieu gélosé-acide phényl-propionique.

Enfin nous terminerons par une étude comparative des différents types biochimiques et sérologiques, des sensibilités aux antibiotiques, aux sulfamides, et des réactions à l'acide phényl-propionique, en cherchant à dégager les relations qui peuvent exister entre ces diverses propriétés.

ière PARTIE

HISTORIQUE

Dans les gastro-entérites infectieuses, les Salmonella ou les Shigella ne sont isolées que dans un pourcentage très faible de cas, du moins dans nos régions (dans les pays tropicaux et sub-tropicaux ces germes sont plus fréquemment rencontrés). C'est pourquoi cliniciens et bactériologistes, en présence de nombreuses gastro-entérites se présentant cliniquement comme "infectieuses primaires", mais ne pouvant être rapportées à des germes reconnus comme pathogènes, ont essayé de mettre en évidence le rôle éventuel d'autres bactéries ou de virus.

Primitivement, en dehors des Shigella et des Salmonella, on a recherché les agents causals des gastro-entérites parmi les germes de la flore intestinale. Les Clostridia, Proteus, Pseudomonas, Paracoli, Staphylocoques (DRAPER et BROWN) (61), le Bacillus Lactis aerogenes (CASS) (35), le Streptococcus faecalis du groupe D de Lancefield (GALE) (78), germes fréquemment retrouvés dans les selles ont été tour à tour suspectés.

Les staphylocoques "entérotoxiques" provoquent indubitablement des syndromes diarrhéiques par ingestion de la toxine élaborée dans un milieu où le germe a proliféré. Les observations chez l'adulte sont pertinentes. Par contre, chez le nourrisson, il est, à l'heure actuelle, difficile de conclure au rôle pathogène des staphylocoques, trouvés aussi fréquemment chez les nourrissons sains que chez ceux présentant une gastro-entérite. De nouvelles recherches permettraient peut-être d'arriver à des conclusions va-

lables. Parmi les Proteus, les seules espèces qui semblent pouvoir, actuellement, être considérées, dans certains cas, comme pathogènes sont le Proteus morgani et le Proteus rettgeri. Quant aux Paracoli des groupes Ballerup-Bethesda, Arizona et Providence, leur individualisation est récente et leur rôle pathogène encore incertain.

ESSAIS D'ISOLEMENT DE VIRUS

Ces premières recherches n'ayant abouti à aucune conclusion valable, les chercheurs ont alors essayé d'isoler un virus, qu'ils pensaient pouvoir être, dans certains cas, l'agent causal des gastro-entérites infantiles infectieuses.

Pour plus de facilité, nous citerons d'abord dans leur ordre chronologique les travaux se rapportant aux essais d'isolement de virus puis ceux entrepris sur les bactéries.

Cet historique sera divisé en plusieurs périodes afin de montrer les différentes étapes qui ont permis aux bactériologistes de suspecter, puis d'identifier comme agents étiologiques de ces gastro-entérites infantiles, certains types sérologiques d'E. coli.

BARENBERG, LEVY et GRAND (U.S.A.), en 1936 (10), ont trouvé dans les cas mortels de gastro-entérites des inclusions cellulaires dans les poumons se rapprochant de celles rencontrées dans les infections à virus.

En 1941, CROWLEY, DOWNIE, FULTON et WILSON (Angleterre) (52), de même que LYON et FOLSOM (U.S.A.) (128) ont incriminé comme agent étiologique un virus, ce dernier virus pouvant provoquer secondairement une augmentation de la virulence des germes intestinaux.

BRAY (Angleterre), en 1945 (28), envisage, lui aussi, cette hypothèse. LEMBCKE, QUINLIVAN et ORCHARD (1943) (U.S.A. (118) ont déclaré qu'ils avaient pu provoquer la mort de la souris au moyen d'un filtrat de selles d'enfants atteints de gastro-entérites.

LIGHT et HODES (U.S.A., 1943) (122), de même que CUMMINGS (1947) (54) auraient transmis au veau la gastro-entérite par introduction nasale d'un filtrat de selles. Mais il leur fut impossible d'effectuer plus de quatre passages sur l'animal, J. TAYLOR (Angleterre, 1951) (184) estime que ces résultats doivent être acceptés avec réserve.

Lors d'une épidémie de gastro-entérite survenue en 1944, BUD-DINGH et DODD (32) ont incriminé un virus comme agent étiologique. Il faut souligner que, dans leurs observations, il s'agissait d'un syndrome où une stomatite accompagnait les signes intestinaux.

Les résultats de REIMANN, PRICE et HODGES (Angleterre, 1945) (158) semblent plus valables. Une épidémie de gastro-entérites apparue chez les adultes put être reproduite chez des volontaires qui inhalèrent un filtrat de selles de malades. Par contre, GORDON, INGRAHAM et KORNS (1947, U.S.A.) (84) ont trouvé que cette maladie n'est pas transmissible par inhalation, mais l'est "per os".

Lors de cas de gastro-entérites compliqués d'encéphalite, CHRISTENSEN et BIERING-SORENSEN (Copenhague, 1946) (39) ont pu mettre en évidence des inclusions cellulaires. PAPPENHEIMER et ENDERS en 1947 (152), retrouvèrent des inclusions dans les cellules de la muqueuse intestinale d'enfants morts de gastro-entérite. Toutefois, RUBENSTEIN et BRITTEN (168) estiment qu'il est difficile de conclure sur la signification de ces inclusions.

Se basant sur ces premiers travaux, les chercheurs tentèrent, par la suite, l'isolement d'un virus qui aurait pu être l'agent causal de ces gastro-entérites.

COOK et MARMION (Angleterre) en 1947 (48), ont observé que les sérums d'un grand nombre d'enfants agglutinaient le streptocoque M G, ce qui, selon THOMAS et ses collaborateurs (1943) (186) constituerait, de même que les agglutinines froides, un témoin d'affection virale. KEITEL (U.S.A., 1950) (103) a également fait une observation analogue au cours d'une épidémie survenue chez des enfants âgés de 3 à 24 mois ainsi que chez leurs mères. Mais, de même que COOK, il n'était pas parvenu à isoler le virus.

ROGERS (1951, Angleterre) (163) a souligné les différences qui existent entre les épidémies observées par KEITEL et celles où il isola les E. coli dits de gastro-entérites. Dans l'épidémie relatée par KEITEL, le chiffre des leucocytes était normal, alors que dans celles au cours desquelles on a pu isoler les E. coli, il existait une leucocytose avec polynucléose, sans accompagnement d'agglutinines froides, ni d'agglutinines pour le streptocoque M G.

GILES, SANGSTER et SMITH (Aberdeen) (82) en 1943 et 1947, reprenant les recherches précédentes ont essayé, mais en vain, au cours d'une épidémie, d'isoler un virus. Par contre, dans de nombreux cas, ils ont isolé des E. coli d'un type particulier.

TAYLOR, POWEL et WRIGHT (Londres, 1949) (183) échouèrent également dans leurs tentatives d'isolement d'un virus.

BIERING-SORENSEN, KNIPSCHILD, VON MAGNUS et TULINIUS (Copenhague, 1947) (17) ont inoculé des sécrétions naso-pharyngées, des liquides céphalo-rachidiens, des contenus duodénaux, des selles d'en-

fants malades ainsi que de nombreux organes prélevés lors d'autopsie à différents animaux : souris, rat, cobaye, lapin, furet, jeune singe (au total 700 animaux) pour essayer d'isoler le virus. Tous leurs essais furent négatifs.

Sans éliminer la possibilité du rôle des virus dans certaines gastro-entérites, les échecs de tous les essais d'isolement montrent que, dans de nombreux cas, un virus ne semble pas intervenir.

Alors que ces recherches sur les virus ne donnèrent guère de résultats, les travaux sur les bactéries (en particulier les travaux sérologiques entrepris ces dernières années) furent plus fructueux.

RECHERCHE SUR LES BACTERIES

Il est possible de diviser l'historique de ces travaux en trois périodes :

ère période allant de 1920 à 1930 :

C'est une période "d'orientation". Pendant toute cette période, les bactériologistes se basant sur l'épidémiologie et sur les résultats des coprocultures ont voulu attribuer un rôle pathogène à certains types d'E. coli. Mais n'ayant à leur disposition, pour l'identification de ces germes que des méthodes biochimiques, l'individualisation précise des différentes espèces était impossible.

ESCHERICH (68), REUSS (159-160), HASSMANN (91), LORENZ et KUPELWIESER (125) en Autriche, BAHR et THOMSEN (9), BLOCH (19) au Danemark, BESSAU et BOSSERT (15), MORO (136) et ADAM (1) en Allemagne avaient depuis longtemps supposé le rôle pathogène de "colibacil-

les" dans les diarrhées du nourrisson. Dès 1920, HAMBURGER (89) (Allemagne) déclarait avoir obtenu la guérison de diarrhées infantiles en traitant les malades par un sérum anticolibacillaire. Toutefois, ce résultat ne put être confirmé.

Ces hypothèses, aussitôt émises, furent controversées en raison, d'une part, du manque de preuves, d'autre part, des progrès qui eurent lieu au début du siècle dans l'alimentation des nourrissons et qui réduisirent le nombre de gastro-entérites. La majorité des chercheurs considéraient alors que les gastro-entérites étaient des affections secondaires.

C'est par une étude systématique des propriétés fermentatives des coliformes que ADAM (Allemagne) en 1925 (2), put identifier les souches qu'il nomma "dyspepsie coli"*. Il isola ces souches chez de nombreux enfants atteints de gastro-entérites, alors qu'il ne les rencontra qu'exceptionnellement chez des enfants normaux et, jamais, chez l'adulte. Se basant sur ces résultats, il déclara que l'agent de la gastro-entérite était le "dyspepsie coli". Il avait pu différencier ce germe grâce à ses caractères biochimiques particuliers (saccharose + et rhamnose +). Nous verrons, ultérieurement, que ces deux caractères seuls ne suffisent pas pour permettre l'identification précise d'une espèce.

Deux hypothèses se sont alors opposées : pour les-uns, ces E. coli de gastro-entérites étaient des espèces bien particulières (ESCHERICH (68), ADAM (1-2)) ; pour les autres (MORO (136), PLANTENGA (157a, REUSS (159))), ils constituaient des variantes pathogènes de germes habituellement saprophytes. Dans toute infection, le "ter-

* Nous renvoyons pour la terminologie à la page 43.

rain" étant un facteur important, REUSS incriminait dans ces gastro-entérites un "complexe étiologique alimentaire et infectieux".

D'autres auteurs (BAHR (8), BRENNER et VON HARPE (30)) essayaient de caractériser les E. coli pathogènes d'après leurs propriétés hémolytiques ou non hémolytiques.

Malgré ces premiers résultats intéressants bien qu'incomplets, les contradicteurs ne manquaient pas. Les principaux étaient : PIRTS (156), LODENKÄMPER (124), WEISE (190), SILBERSTEIN et SINGER (174), JURGENSEN et BERGER (95), TAGAWA (182), DENECKE (59). Ce furent les observations épidémiologiques des Anglais, Suédois, Hollandais et Français et l'utilisation des méthodes sérologiques qui vinrent alors étayer la théorie d'ADAM.

IIème période : Emploi des méthodes sérologiques (1930 à 1948-1950)

Pendant toute cette période, en plus des caractères biochimiques toujours assez incomplets, les bactériologistes, pour confirmer leur diagnostic, font appel à la sérologie (agglutination et saturation des sérums). GOLDSCHMIDT (83) (Allemagne, 1933) et KLEINSCHMIDT (105) (Allemagne, 1935) ont rapporté que dans les selles de nourrissons atteints de gastro-entérite, ils trouvaient très fréquemment un type de colibacilles sérologiquement homogène qui, d'après eux, devait être un des agents étiologiques de la gastro-entérite infantile épidémique. Un type semblable fut isolé à Budapest, en 1941, par CZIGLANY (55).

BEAVAN (13) (Angleterre, 1944) signala l'odeur spéciale, qu'il qualifia de spermatique, des selles aqueuses blanchâtres trouvées

dans les cas sévères de gastro-entérites attribuées à E. coli.

BRAY (28) (Angleterre, 1945) décrit sous le nom de "*Bacterium coli neapolitanum*" ce type sérologique particulier d'E. coli qu'il trouvait dans les gastro-entérites du nourrisson. Ses observations de mars 1943 à avril 1944 ont porté sur 51 cas dont 21 mortels. Il donna comme caractères biochimiques importants pour cette espèce : le saccharose et la salicine rapidement fermentés, et le maltose tardivement fermenté à de rares exceptions près. Ayant isolé ce germe surtout au cours des diarrhées estivales, il intitule son article "Isolement de souches antigéniquement homogènes de B. coli neapolitanum au cours des diarrhées estivales des enfants". Nous verrons qu'à Paris, nous avons isolé ces germes beaucoup plus fréquemment en hiver qu'en été.

Alors que BRAY (28) isola cette espèce 42 fois sur 44 malades atteints de diarrhée, il ne la trouva que très rarement chez des sujets sains. Il signala également dans les cultures sur milieux artificiels l'odeur séminale décrite pour les selles, par BEAVAN.

BIERING-SORENSEN et collaborateurs, en 1947(17), ont examiné des selles provenant de 50 enfants atteints de gastro-entérites. Malheureusement, ces auteurs n'avaient à leur disposition, que 4 sérums anti E. coli et il est difficile de tirer de leur travail des conclusions valables. Ils ont signalé néanmoins dans 8 cas, l'isolement d'un coli du groupe O:26, et, en plus, dans 7 cas, d'un coli O:44, alors que chez 35 enfants sains, ils ne trouvèrent le coli O:26 qu'une seule fois et 2 fois le coli O:44.

En 1948, BRAY et BEAVAN (29) ont utilisé la technique d'agglutination sur lame pour le diagnostic du B. coli neapolitanum dans les diarrhées estivales. Cette méthode de diagnostic rapide est ac-

tuellement utilisée pour le dépistage des *E. coli* isolés au cours de gastro-entérites infantiles. Ils ont isolé le *B. coli* neapolitanum dans 87,5 % des cas chez 40 enfants atteints de gastro-entérites ; le pourcentage de mortalité, lors de cette épidémie, a été de 28 %. Par contre, chez 80 témoins examinés parallèlement, ce germe n'a été retrouvé que dans 4 % des cas.

Cette différence entre la grande fréquence d'isolement du *B. coli* neapolitanum chez les enfants atteints de gastro-entérites et sa rareté chez les sujets témoins sains (encore faut-il signaler que la plupart de ces témoins avaient pu être en contact avec des enfants diarrhéiques et devenir porteurs sains) amena ces auteurs à penser que le *B. coli* neapolitanum pouvait être l'agent causal de la gastro-entérite infantile. La flore intestinale normale de l'enfant et de l'adulte est, en effet, très polymorphe et nous savons maintenant, grâce à la classification sérologique, que des *B. coli* de type antigénique très différent coexistent dans les selles d'individus sains. Par contre, dans les gastro-entérites infantiles attribuées à *E. coli*, un seul type sérologique bien particulier prédomine à un tel point que dans la phase aiguë de la maladie, on l'isole en culture pratiquement pure.

GILES et SANGSTER en 1948 (80), ont publié un remarquable article sur une sévère épidémie de gastro-entérite infantile survenue à Aberdeen en 1947, chez des enfants de moins d'un an. Afin d'éliminer la possibilité de contamination, tous les prélèvements ont été effectués dès l'admission des enfants à l'hôpital. Sur 159 cas observés au cours de cette épidémie dont la durée fut de cinq mois, 66 avaient comme origine une faute alimentaire ou une

infection parentérale, 93 se présentaient comme des gastro-entérites infectieuses primaires. Chez un enfant, les auteurs ont isolé une *Shigella sonnei* et, dans les 92 cas restants, aucun germe pathogène classique, aucun parasite intestinal ne fut trouvé. La mortalité pour ces 92 cas fut cependant de 56,5 %. GILES et SANGSTER ont retrouvé dans toutes les coprocultures, un type particulier et sérologiquement homogène de *E. coli*. Ce germe ressemblait au *B. coli neapolitanum* décrit par BRAY (28). Il a rarement été isolé dans les cas témoins : sur 169 sujets examinés, il fut retrouvé 7 fois et dans 6 des cas il y avait eu contact avec des enfants atteints de gastro-entérites. Il en était de même pour les 5 adultes qui furent trouvés positifs sur 271 examinés. C'est pourquoi ces auteurs qui, nous le rappelons, avaient échoué dans leurs essais d'isolement d'un virus, ont orienté leurs recherches ultérieures sur ce germe qu'ils n'isolaient pratiquement que chez des enfants atteints de gastro-entérites.

Dans cette dernière communication, GILES et SANGSTER étudient les propriétés biochimiques de ces *E. coli* : nous reviendrons ultérieurement sur cette question.

En 1949, GILES, SANGSTER et SMITH (82) ont complété cette étude et ont rédigé une revue d'ensemble de tous les cas de gastro-entérites survenus à Aberdeen au cours de l'année 1947 : 2150 coprocultures avaient été pratiquées dont 415 provenaient de diarrhée infantile. Sur 207 cas de gastro-entérite primaire, le *B. coli neapolitanum* fut isolé dans 94,7 % des cas, tandis que dans 161 diarrhées attribuables à d'autres causes (non infectieuses, secondaires) le pourcentage fut de 3,7 %. Dans 47 cas d'étiologie douteuse, le

pourcentage fut de 36,2 % et, si l'on considère la totalité des 415 cas de gastro-entérite, il fut de 52,8 %. A de rares exceptions près, la disparition du *B. coli neapolitanum* des selles coïncida avec la guérison. Ces auteurs ont effectué les mêmes recherches chez des sujets en bonne santé et les derniers pourcentages obtenus sont encore plus faibles que les premiers, publiés en 1948. Chez 40 enfants nourris au sein : 0 %, chez 231 enfants élevés au biberon : 3 %, et chez 450 adultes 3 %. En bref, sur 721 témoins le pourcentage de positivité fut de 1,8 %, soit 13 individus, dont 12 avaient été en contact avec des malades.

Isolement d'un nouveau type sérologique.-

A partir du mois de novembre, ces mêmes auteurs ont isolé le *B. coli neapolitanum* (appelé par SMITH, *E. coli* X) avec une moindre fréquence au cours des diarrhées ; cependant les *E. coli* étaient aussi fréquemment retrouvés dans les selles. GILES et ses collaborateurs (82) ont préparé un sérum qui agglutinait spécifiquement toutes ces nouvelles souches d'*E. coli* et ils ont alors déterminé ce second type *E. coli* B. Cet *E. coli* fut trouvé 21 fois sur 48 cas de diarrhée infantile, chez 3 enfants sains sur 53 examinés et chez un adulte sur 74 contrôlés. Il semblait donc avoir un rôle analogue à *E. coli* " " et constituait un nouveau type. GILES, SANGSTER et SMITH ont décrit les caractères biochimiques de ce germe qu'ils trouvent mobile, contrairement à *E. coli* B et pour lequel ils ne retrouvent pas l'odeur séminale caractéristique de ce dernier. SMITH, en 1949 (177), reprend ces observations et publie des résultats portant sur les 5 premiers mois de l'année 1948 : sur 83

cas de gastro-entérites, il a isolé 25 fois E. coli ~~X~~ (6 morts) et 35 fois E. coli ~~B~~ (11 morts), soit un pourcentage de 81 % sur 75 cas se présentant comme des gastro-entérites infectieuses. Par contre, chez 139 enfants de moins d'un an, ne présentant pas de troubles intestinaux, il a isolé le type ~~X~~ 3 fois et le type ~~B~~ 12 fois. Jamais, il n'a trouvé le type ~~A~~ chez des enfants de plus d'un an et chez les adultes. Mais, il a isolé le type ~~B~~ 3 fois chez 141 adultes et enfants de plus d'un an. Par la suite, trois des témoins chez lesquels on avait isolé un E. coli moururent de gastro-entérite, et quatre autres, qui avaient été en contact avec des malades, se portaient apparemment bien.

Le coli a été isolé en U.S.A. par FERGUSON (cité par KAUFMANN et DUPONT (100)), en Hollande par BEEUWKES et ses collaborateurs (14) en 1949. C'est ainsi qu'à Eindhoven, sur 44 cas de gastro-entérite, il y eut 84 % de cas positifs à l'E. coli décrit par BRAY. A Enschede et Oldenzaal, sur 36 cas, 57 % furent positifs et, à Hengedo, 15 % sur 21 cas. Ces auteurs ont également observé qu'on trouve ces germes au cours de la phase aiguë de la maladie en culture pure et qu'ils disparaissent complètement après la guérison, la flore coliforme normale se rétablissant peu à peu.

MAGNUSSON, LAURELL, FRISSELL et WERNER (131-132) ont rapporté en 1950, deux épidémies de gastro-entérites survenues à Stockholm et au cours desquelles, ils ont isolé le B. coli neapolitanum des selles de, respectivement, 20 et 24 enfants. Trois fois, ils ont isolé, en outre, ce germe de la gorge, et 12 fois de la gorge et du nez.

La même année, TAYLOR, POWELL et WRIGHT (Londres (183)) ont

décrit un type de E. coli isolé au cours de 8 épidémies de gastro-entérites et qu'ils ont appelé D 433. Ce germe ne fut jamais isolé chez 208 enfants bien portants et chez 33 autres enfants malades, mais non diarrhéiques. De plus, les auteurs, ayant examiné 84 sujets adultes ayant été en contact avec des malades, ont isolé, par coproculture, le D 433 chez 4 d'entre eux.

ROGERS, KOEGLER et GERARD en 1949 (162), ont isolé au cours d'une épidémie à Birmingham le B. coli neapolitanum chez 86 enfants de moins d'un an (82 d'entre eux s'étaient contaminés à l'hôpital). 25 de ces enfants n'ont pas présenté de diarrhée tandis que 61 ont eu des syndromes intestinaux plus ou moins graves (13 morts).

A Manchester, HOLZEL et ses collaborateurs (94) ont étudié 79 cas de gastro-entérite : B. coli neapolitanum fut isolé dans 63% des cas, avec un pourcentage plus élevé (79 %) dans les cas sévères, que dans les cas bénins (50 %).

En 1950, KIRBY, HALL et COCKLEY (104) (Angleterre), ont isolé au cours d'une épidémie dans une maternité, E. coli D 433 chez 30 sujets alors que ce germe ne fut retrouvé que dans 2 % des cas chez 224 nouveau-nés témoins et qu'il ne put être isolé des selles de 350 autres enfants de moins d'un an.

HAUSTIS, aux U.S.A. en 1950 (cité par KREPLER et ZISCHKA (110)) a isolé le type X au cours d'épidémies de gastro-entérites dans un service de nourrissons à Port-Huron.

IIIe période. - Etablissement d'une classification basée sur la sérologie.

En 1947, au IVe Congrès des Microbiologistes à Copenhague,

KAUFFMANN (98) a publié un premier rapport fondamental sur la classification sérologique du groupe Coli. Ce rapport est une étude générale des différents antigènes O, K et H trouvés chez les E. coli. Dans ce travail, KAUFFMANN (97) décrit les divers antigènes O, H et K et confirme que certaines souches pathogènes appartiennent à des types bien définis. En 1950, se basant sur cette classification, KAUFFMANN et DUPONT (100) ont publié les résultats de leur étude sur un certain nombre de souches provenant de diverses origines et de celles qu'ils isolèrent au cours d'une épidémie de gastro-entérites à Odense (Danemark). Ce travail est une excellente mise au point des caractères biochimiques et sérologiques des souches des types X et B de SMITH. Ces souches ayant un antigène d'enveloppe possédant les caractères des antigènes B (décrits par KNIPSCHILDT (106)) sont appelées par ces auteurs respectivement 111:B⁴ et 55:B⁵*. Cette nomenclature est actuellement adoptée par tous les bactériologistes. De plus, les auteurs étudient dans cet article les antigènes H. Les E. coli 111:B⁴ peuvent posséder l'antigène H₂ ou l'antigène H₁₂ ou en être dépourvus (souches immobiles). Les E. coli 55:B⁵ peuvent posséder l'antigène H₆ ou un autre antigène non identifié. A chacun de ces types sérologiques correspond un type biochimique particulier, sur lequel nous reviendrons par la suite. Toutes les coprocultures pratiquées sur 300 témoins adultes et enfants, furent négatives. KAUFFMANN et DUPONT conduent que "certains types sérologiques d'Escherichia, spécialement les souches O 111 et O 55 devraient être considérées comme un des fac-

* Voir page 52 la constitution antigénique des coliformes.

teurs étiologiques dans l'apparition des gastro-entérites épidémiques infantiles". Comme la majorité des auteurs, ils sont frappés par le fait qu'au début de la maladie, ces types d'E. coli sont trouvés en culture pure, puis deviennent moins fréquents pour disparaître complètement après la guérison.

Après ce travail fondamental, ces germes furent recherchés systématiquement dans plusieurs pays.

SMITH, GALLOWAY et SPEIRS (Aberdeen) (178), sur 295 cas de gastro-entérites observés en 1949-50, ont trouvé E. coli 55:B5 dans les selles de 76 enfants, dès leur admission à l'hôpital. Par la suite ce germe fut retrouvé dans les selles de 50 nouveaux sujets, et enfin, E. coli 111:B4 fut isolé chez 4 enfants. L'indice de mortalité $2,3 \%$ fut heureusement moins élevé qu'en 1947. Sur les 76 enfants hébergeant le germe, à leur entrée à l'hôpital, 12 d'entre eux étaient des porteurs sains, que SMITH et ses collaborateurs (178) considèrent naturellement immuns.

ROGERS (Birmingham) (163) à la même date, a rapporté plusieurs épidémies, dans des services hospitaliers et insisté sur la facilité de transmission de la maladie à l'hôpital. Sur 301 enfants, 16 seulement éliminaient des E. coli ou $\emptyset$, lors de leur admission ; par la suite, ces germes furent retrouvés chez 107 nouveaux sujets durant leur hospitalisation.

BUTTIAUX (Lille) et ses collaborateurs (33), au cours de l'hiver 1950-51, ont systématiquement recherché ces types de E. coli dans les gastro-entérites infantiles. Ils les ont isolés 34 fois dans les épidémies de maternité, crèche ou service hospitalier. 27 fois ils isolèrent E. coli 111:B4:2 et 7 fois 55:B5:6. La mor-

talité constatée fut très faible : 2 morts sur 34. Ces auteurs font remarquer que, dès l'apparition des premiers symptômes diarrhéiques, ces germes sont présents en culture pure dans les selles et insistent sur le fait que, dans les prélèvements tardifs, il faut augmenter le nombre des coprocultures et des colonies examinées. Ils n'ont jamais pu mettre en évidence d'anticorps dans le sang des malades.

En Israël, à Jérusalem, DRIMMER-HERKNEUISER et OLITZKI (62) isolèrent E. coli 111:B⁴ et 55:B⁵ dans 21 cas de gastro-entérites sur 29 observés. Une souche 111:B⁴:12 fut isolée simultanément du liquide céphalo-rachidien et des selles d'un enfant présentant des signes intestinaux et méningés. La répartition des souches fut la suivante : 111:B⁴:12 11 cas ; 111:B⁴:2 1 cas ; 111:B⁴ immobile 1 cas ; 55:B⁵:6 4 cas ; 55:B⁵:? 2 cas.

DUPONT (64), au Danemark, a recherché en 1951, dans 3168 selles provenant de sujets non diarrhéiques, la présence d'E. coli 111:B⁴ et 55:B⁵, et obtint les résultats suivants : chez 538 nouveau-nés, la réponse fut toujours négative.

- chez 1412 nourrissons atteints d'infections intercurrentes, une seule réponse fut positive ;

- chez 278 nourrissons de maisons d'enfants : la réponse fut toujours négative.

Au contraire, chez des enfants diarrhéiques (3104 selles étudiées), ces types d'E. coli furent très fréquemment isolés.

Aux U.S.A., en 1951, NETER, WEBB, SHUMWAY (Buffalo) (139) rapportent 3 observations d'enfants chez lesquels après plusieurs examens négatifs, l'apparition de E. coli 111:B⁴ (1 enfant)

et E. coli 55:B5 (2 enfants) coïncida avec le début d'une gastro-entérite. Le germe fut isolé à la fois de la gorge et des selles. Mais ces auteurs signalent cependant que la présence de ces E. coli dans les selles n'est pas constamment associée à des troubles cliniques. Dans 14 cas, sur 111 de gastro-entérites à E. coli, le même germe fut isolé du naso-pharynx. Pour cette raison, les auteurs envisagent dans leur discussion la contamination possible par voie aérienne.

MODICA, FERGUSON et DUCHEY (135) (Lansing, 1952) rapportent une épidémie de gastro-entérite infantile au cours de laquelle ils ont pu isoler E. coli 111:B4. Sur 61 cas (6 morts) de gastro-entérite infantile observés à l'hôpital Sainte-Marie à Lansing (Michigan), les auteurs isolèrent E. coli 111:B4, 41 fois dans les selles. Au cours d'examens systématiques chez le personnel médical et infirmier, 93 coprocultures furent pratiquées, toutes furent négatives. Fait important, analogue à l'observation de ROGERS (163) : pour tous les enfants, sauf 9, l'infection fut vraisemblablement contractée à l'hôpital malgré tous les efforts pour éviter la contagion. De même que NETER, SHUMWAY (138) et MAGNUSSON (131), MODICA et ses collaborateurs (135) ont isolé 5 fois sur 12 prélèvements E. coli 111:B4 de la gorge.

Autre observation importante : l'isolement dans les selles d'un enfant non diarrhéique, d'E. coli 111:B4 précède de 24 heures l'apparition de la diarrhée. Ce germe fut alors retrouvé en culture pure.

KREPLER et ZISCHKA (109-110) (1952), en Autriche, ont isolé E. coli 111:B4 dans la proportion de 69,5 % chez 108 enfants atteints

teints de gastro-entérite. Chez 93 enfants ayant été en contact avec les malades et ne présentant aucun trouble intestinal, le même germe fut isolé dans 31,2 % des cas : les auteurs considèrent ces derniers comme porteurs de germes. Ils ont pu retrouver E. coli 111:B4 en dehors des selles dans le suc duodénal, le suc gastrique, les exsudats rhino-pharyngés chez les enfants malades. Dans un cas de cystite, ils ont pu l'isoler des urines en même temps que des selles et dans un autre cas, du pus de l'oreille moyenne.

En Allemagne, BRAUN et HENCKEL (27) (1952) ont isolé à Heidelberg, de janvier 1950 à juillet 1951, E. coli 111:B4 des selles de 89 enfants atteints de gastro-entérite et de 8 porteurs sains et E. coli 55:B5 de 75 enfants présentant une gastro-entérite et de 15 porteurs sains. Tous ces porteurs sains avaient été en contact avec les malades. Les auteurs insistent sur la périodicité de ces épidémies de gastro-entérite : elles se produisent, de même que nous le verrons ultérieurement, en France, surtout en hiver. Ce fait est très important, car les diarrhées des nourrissons sont plus fréquentes en été qu'en hiver. L'étiologie de ces deux diarrhées, estivale et hivernale semblerait donc tout-à-fait différente.

BRAUN et HENCKEL (27) ont aussi isolé les E. coli 111 et 55 du suc duodénal de petits malades, alors que chez les sujets témoins, ils ne l'ont jamais trouvé.

En 1953, Robert CLEMENT, JULIEN-MARIE, L. LE MINOR, J. GERBEAUX, J. SALET, A. TETU et Cl. de MENIBUS (47) font une synthèse des observations étudiées du 1er mars 1951 au 1er mai 1952, dans deux services hospitaliers de pédiatrie à Paris.

Sur 478 coprocultures pratiquées chez des nourrissons, les

auteurs ont pu isoler :

56 fois le type 111:B4 provenant de 39 cas

13 fois le type 55:B5 " 11 cas

4 fois le type 26:B6 " 4 cas

De plus, fait important, le sérum de plusieurs nourrissons agglutinait spécifiquement la souche homologue, ce qui indique la présence d'anticorps circulants dans le sang des malades.

Autre type sérologique.- Dans tous les travaux que nous venons de citer, sauf dans le dernier, il n'était question que des types 111:B4 et 55:B5 de coli de gastro-entérite. Cependant BIERING-SORENSEN et collaborateurs (17) avaient déjà signalé, en 1947, que dans 50 selles provenant de gastro-entérites, ils avaient isolé 7 fois des germes du groupe O 44 et 9 fois du groupe O 26. Dans 35 coprocultures faites chez des enfants sains, E. coli O 26 ne fut jamais trouvé et E. coli O 44 fut trouvé 2 fois. ORSKOV (149), en 1951, étudia 62 souches de E. coli O 26 provenant du Danemark, d'Angleterre, de Finlande et, sans affirmer le rôle pathogène de ce type, il le considère comme probable et donne une description bactériologique du germe. Dans presque tous les cas où il a isolé E. coli O 26 des selles, il a trouvé ce germe en culture pratiquement pure. BOKHARI et ORSKOV (21) ont pu isoler le même germe de certaines diarrhées du veau.

En France, les E. coli 26:B6 sont trouvés bien moins fréquemment dans les selles d'enfants atteints de gastro-entérite que les E. coli 55:B5 et 111:B4.

POUVOIR PATHOGENE EXPERIMENTAL

Parallèlement à ces recherches épidémiologiques et pour confirmer la pathogénicité de ces E. coli isolés de gastro-entérites, les auteurs ont étudié le pouvoir pathogène expérimental de ces germes.

1) Sur l'animal.-

BRAY (28), le premier en 1945, rechercha le pouvoir pathogène de ces types de E. coli sur souris en lactation, poules et lapins. Il injectait des cultures vivantes, en bouillon. Tous ces essais donnèrent des résultats négatifs.

GILES et SANGSTER (80), en 1948, ont administré E. coli 111:B₄ par voie orale et rectale à 8 souris nouveau-nées et à 8 chatons sans réussir à produire le moindre trouble chez ces animaux, bien que les germes aient été retrouvés dans les selles 48 h. après. Ils signalent de plus qu'un cm³ de filtrat de bouillon de culture bouilli injecté par voie intra-péritonéale provoque la mort de la souris, et par voie intra-veineuse, celle du lapin. Les auteurs terminent leur étude en souhaitant que ces essais soient réalisés sur les veaux à l'allaitement artificiel. GILES, SANGSTER et SMITH (82) en 1949, rapportent les résultats qu'ils ont obtenus sur de jeunes souris, des lapins, des cobayes et des chatons. Les seuls résultats positifs furent obtenus chez 10 cobayes nouveau-née auxquels ils avaient administré E. coli 111:B₄ per os. Cinq présentaient de la diarrhée et 3 moururent après 18 heures. Les auteurs purent retrouver le germe à l'autopsie, dans le sang, l'intestin, le foie, la rate et les méninges de ces trois

animaux. Le foie était altéré ainsi que les tubes rénaux et la muqueuse intestinale ; les méninges étaient congestionnées.

TAYLOR, POWEL et WRIGHT (183), en 1949, ont démontré un certain pouvoir pathogène de ces types d'E. coli pour des souris inoculées par voie intraveineuse et intrapéritonéale (avec ou sans mucine), et des cobayes inoculés par voie intramusculaire.

TAYLOR (184), en 1951, n'a pas trouvé de différence chez l'animal entre le pouvoir pathogène de E. coli 111:B⁴ et celui des autres E. coli de selles non identifiés sérologiquement. Toutes ces souches donnent des résultats analogues chez le cobaye, la souris, le lapin ou le singe, le degré de pathogénicité variant avec la voie d'administration.

KREPLER et ZISCHKA (109-110), en 1952, ont nourri pendant 15 jours trois chatons de la même portée avec du lait contenant E. coli 111:B⁴. Ils ont obtenu chez les 3 chatons un ballonnement abdominal. Un des animaux qui, dès le début s'était montré le plus faible mourut 10 jours après la fin de l'ingestion, en présentant tous les signes d'une gastro-entérite typique. Les cultures de prélèvement du tractus digestif des ganglions mésentériques montrèrent la présence de E. coli 111:B⁴.

Une nouvelle expérience faite sur 3 autres chatons n'a provoqué qu'un gonflement abdominal transitoire.

On peut donc conclure que, sur les animaux utilisés E. coli 111:B⁴ n'a qu'un pouvoir pathogène faible et très inconstant du moins quand on l'administre par voie buccale.

2) Chez l'homme. -

KIRBY, HALL et COACKLEY (104), en 1950, ont réalisé deux sé-

ries d'expériences chez des volontaires humains. Dans la première expérience 9 volontaires furent divisés en trois groupes :

- le 1er groupe de trois volontaires reçut 1 heure à 2 heures après le déjeuner, une culture de E. coli 111:B⁴ (isolée de gastro-entérite sévère) mélangée à du lait. Cette culture avait été repiquée à de longs intervalles sur gélose et laissée à la température du laboratoire.

- le 2ème groupe de trois volontaires reçut, dans les mêmes conditions, la récolte d'une culture repiquée d'un tube de gélose conservé à la glacière.

- le 3ème groupe reçut du lait non ensemencé.

Dans le groupe I : deux volontaires eurent le soir même des coliques et une diarrhée sévère. Le lendemain matin, tous les trois présentaient ces symptômes, mais pas de vomissements. Des selles de ces 3 volontaires, les auteurs ont isolé un grand nombre d'E. coli 111:B⁴, 20 heures après l'absorption. L'un des volontaires élimina ce germe jusqu'au 4ème jour. Aucun volontaire du groupe II ne présenta de symptômes cliniques, mais chez 2 d'entre eux, E. coli 111:B⁴ fut retrouvé dans les selles 4 jours après l'absorption.

Les volontaires du groupe III ne présentèrent aucun symptôme pathologique.

Dans une seconde expérience, des volontaires auxquels on avait fait absorber une culture d'E. coli 111:B⁴ présentèrent les mêmes symptômes que précédemment : coliques, diarrhées avec, en plus, vomissements ; par contre, 6 autres volontaires auxquels on avait fait ingérer des cultures d'E. coli n'ayant aucun rapport

antigénique ou biochimique avec le type 111:B₄, ne présentèrent aucun trouble.

Les auteurs concluent : "Le type D 433 peut produire de la diarrhée chez l'adulte à la même dose que celle nécessitée par *S. typhi murium*".

BRAUN et HENCKEL (27) (1952) ont fait absorber des *E. coli* 111:B₄ et 55:B₅ à sept adultes volontaires, assistants de la Clinique. Après neutralisation de l'acidité stomacale, ils leur ont administré par voie orale 1 goutte d'une culture de 24 heures correspondant à environ 30 millions de germes. A d'autres volontaires témoins, ils ont fait absorber une culture de *E. coli* banal qui ne provoqua aucun trouble.

Trois volontaires ont été infectés par le type 111:B₄. L'un présenta le soir de l'absorption des coliques sans modification de l'aspect des selles. Les deux autres ne présentèrent aucun symptôme. Mais, chez deux des volontaires, les auteurs ont retrouvé *E. coli* 111:B₄ dans les selles 4 jours après l'absorption.

Trois autres volontaires ont été infectés par le type 55:B₅. L'un d'eux présenta des coliques et des selles diarrhéiques dès le lendemain de l'absorption. *E. coli* 55:B₅ fut présent dans les selles pendant 4 jours, mais l'entérite ne dura que 24 heures. Le second volontaire eut des selles plus liquides, mais sans que les auteurs puissent y déceler *E. coli* 55:B₅. Enfin, le troisième n'éprouva aucun trouble, *E. coli* 55:B₅ ne put être mis en évidence dans ses selles.

FERGUSON et JUNE (71) en 1952 (U.S.A.), ont fait absorber à des volontaires du lait additionné de 3 souches d'*E. coli* 111:

B⁴. Quand le nombre de germes administré fut suffisamment grand (plusieurs milliards) des symptômes d'intoxication alimentaire apparurent. Des doses égales ou inférieures à 500 millions de germes ne produisaient pratiquement pas de troubles. Il n'y eut pas de bactériémie, ni d'excrétion par les urines du E. coli ingéré. Chez la majorité des volontaires qui ont absorbé E. coli 111:B⁴, les auteurs ont pu déceler la présence d'agglutinines dans le sérum. Par contre, d'autres volontaires auxquels ils ont fait absorber une souche d'E. coli isolé d'un enfant sain, n'ont pas présenté de diarrhée et la recherche d'agglutinines correspondantes dans le sérum fut négative.

Les auteurs concluent de ces expériences que l'adulte en bonne santé est pratiquement résistant à une infection par E. coli 111:B⁴ dans des conditions normales, mais que pour l'adulte affaibli, ce germe peut être pathogène.

3) Chez le nourrisson.-

NETER et SHUMWAY (138), après avoir vérifié l'absence d'E. coli 111:B⁴ dans la gorge et les selles d'un enfant de 2 mois, qui présentait, par ailleurs, des tares congénitales multiples, lui firent absorber une culture de 100 millions de germes. En 24 heures, les symptômes de gastro-entérite apparurent, et, dès le lendemain, le germe fut retrouvé dans la gorge et dans les selles puis vingt-quatre heures plus tard, dans le naso-pharynx. La guérison fut obtenue en 2 jours par traitement à la terramycine.

Par contre, l'ingestion d'une culture d'un E. coli banal isolé des selles de l'enfant n'a provoqué aucun trouble.

POUVOIR PATHOGENE NATUREL CHEZ L'ADULTE

Les observations qui rapportent l'isolement des types d'E. coli 111:B4, 55:B5 et 26:B6, chez les adultes atteints de diarrhée sont rares.

STEVENSON (179) (Glasgow), en 1949, a observé deux poussées de gastro-entérite chez des adultes hospitalisés. Dans la première épidémie de 72 cas, E. coli 111:B4 fut isolé chez 19,4 % des malades ; dans la deuxième épidémie de 60 cas dans 0 %. Il n'attribue pas à ce germe un rôle étiologique certain dans la première épidémie, mais n'élimine pas cette possibilité.

Dans l'entourage des nourrissons malades, E. coli 111:B4 a parfois été isolé chez des adultes. Ainsi TAYLOR, POWEL et WRIGHT (183) l'ont isolé chez 4 personnes sur 84 examinées.

BUTTIAUX, DEVAMBEZ et TACQUET (34) rapportent (Lille, 1951) une observation de diarrhée grave chez l'adulte où le rôle étiologique de E. coli 111:B4 peut difficilement être discuté. Il s'agissait d'un adulte de 29 ans qui présentait une diarrhée, des vomissements, et une température très élevée. Les selles verdâtres contenaient un très grand nombre de bacilles gram négatif, sans leucocytes, et les auteurs isolèrent à l'état pur un E. coli qui, d'après ses propriétés biochimiques et sa constitution antigénique fut identifié : 111:B4:2. Ce germe disparut au moment de la guérison clinique. Les auteurs ont pratiqué un séro-diagnostic 6 jours après le début de la maladie : ils ont trouvé des agglutinines H au taux de 1/320 et des agglutinines B et O au taux de 1/40. L'origine de cette affection ne put être déterminée. Le malade ne si-

gnala comme seul renseignement pouvant avoir un intérêt que l'absorption d'huîtres 10 jours avant le début du syndrome intestinal. Les auteurs insistent dans leur conclusion, sur la nécessité de la recherche systématique dans tous les syndromes diarrhéiques aigus de l'adulte de ces types particuliers d'E. coli, ce qui permettra peut-être de trouver plus fréquemment ces germes et d'élucider leur rôle étiologique dans les diarrhées de l'adulte.

REACTIONS HUMORALES

1) Séro-diagnostics.-

Parmi les réactions humorales de l'hôte, seules ont été étudiées jusqu'à maintenant chez le nourrisson les agglutinations microbiennes, les résultats obtenus ont été le plus souvent négatifs ou positifs à des taux relativement faibles. Mais ceci n'est pas étonnant, car la négativité des séro-diagnostics est très fréquente chez le nourrisson qui est un mauvais producteur d'anticorps. De plus, ces E. coli restant cantonnés à l'intestin (les hémocultures positives sont l'exception), la résorption d'antigène serait souvent trop faible pour qu'on puisse espérer avoir une réponse sérologique facilement décelable. En outre il peut s'agir d'agglutinines incomplètes et le test de Coombs permettrait peut-être de les mettre en évidence. . (addition d'un sérum anti-globuline humaine au mélange germes-sérum).

Enfin, bien souvent les prélèvements de sang sont effectués trop précocement, les agglutinines n'ont pas eu le temps d'appar-

raître. (Dans la fièvre typhoïde le séro-diagnostic ne devient positif que du 8ème au 10ème jour).

Les premiers, BIERING-SORENSEN et ses collaborateurs (17), en 1947, parallèlement à l'examen de 50 selles d'où ils ont isolé les coli des groupes 26 et 44, ont pratiqué des séro-diagnostic. Tous ^{sont/}se montrés négatifs, mais, soulignent ces auteurs "les enfants sont habituellement de pauvres producteurs d'anticorps."

GILES, SANGSTER et SMITH (82) (1949) ont pratiqué le séro-diagnostic dans 41 cas de gastro-entérite : 21 fois ils ont obtenu avec les suspensions O (suspensions de germes chauffés) des titres de 1/40 à 1/160. Les suspensions vivantes (suspensions K) ne sont pratiquement jamais agglutinées. Ils n'ont pas décelé d'agglutinines chez 53 enfants témoins normaux et, sur 127 sérums prélevés au hasard, ils n'ont obtenu que 3 fois des titres très faibles.

BEEUWKES et ses collaborateurs (14) signalent (Hollande) en 1949, qu'ils ont obtenu des séro-diagnostic positifs chez des enfants malades alors que chez des enfants témoins sains, les séro-diagnostic pratiqués ont tous été négatifs.

SMITH, GALLOWAY et SPEIRS (178) ont examiné en 1950, 98 sérums dont 29 avaient été prélevés lors de l'admission des enfants à l'hôpital et durant la convalescence. Ils n'ont recherché que les agglutinines O et H. A l'admission, aucun séro-diagnostic n'était positif. A la convalescence (17 à 24 jours après l'admission) 8 furent trouvés positifs soit aux agglutinines O, soit aux agglutinines H (du 1/10 au 1/100), soit aux deux en même temps. Une autre série d'épreuves fut faite chez 32 enfants qui hébergeaient

E. coli 55:B5 : deux séro-diagnostic furent positifs, l'un eut un titre O au 1/5280 et un titre H au 1/40, l'autre eut seulement des agglutinines H au 1/20. Les autres séro-diagnostic pratiqués chez les 30 enfants restants furent négatifs, de même que chez les 36 enfants sains témoins.

En 1950, KIRBY et ses collaborateurs (104) rapportent les résultats qu'ils ont obtenus chez des volontaires adultes auxquels ils avaient fait ingérer une culture de D 433. Les séro-diagnostic pratiqués chez ces 9 volontaires dont 6 présentèrent temporairement le D 433 dans leurs selles furent négatifs vis-à-vis des suspensions O et K.

TAYLOR (184), en 1951, au cours de différentes épidémies ne put déceler d'agglutinines.

La même année, BRAUN et HENCKEL (27) ont examiné les sérums de 21 enfants présentant une gastro-entérite à E. coli 55:B5, 7 fois, c'est-à-dire dans le 1/3 ces cas, les séro-diagnostic furent trouvés positifs. Six des sérums agglutinaient la suspension vivante (agglutinines K) à des taux allant de 1/20 à 1/1280 ; deux d'entre eux renfermaient à la fois des agglutinines K et O, et le dernier possédait uniquement des agglutinines O.

Chez 3 enfants infectés par E. coli 111:B4, les sérums de deux d'entre eux avaient des agglutinines K au 1/80, un des sérums agglutinaient, de plus la suspension O au 1/40. Le 3ème sérum était négatif.

Tous ces sérums avaient été prélevés trois semaines après le début de la maladie. Chez les témoins examinés parallèlement, les séro-diagnostic furent toujours négatifs.

BUTTIAUX et ses collaborateurs (33), en 1951, n'ont pu déceler d'anticorps dans le sang des nourrissons malades. Ils utilisaient des souches vivantes et chauffées à 100° pendant une heure. Par contre, ces mêmes auteurs, ayant isolé au cours d'une diarrhée grave de l'adulte un E. coli 111:B⁴, ont montré que le sérum du malade agglutinait la souche vivante au taux de 1/320 (agglutinines H), et une suspension chauffée de cette même souche (agglutinines O) à 1/40.

MODICA, FERGUSON et DUCET (135) (1952) n'ont recherché les agglutinines que dans deux cas. Le sérum de l'un des enfants, prélevé 14 jours après le début de la diarrhée, avait un titre O au 1/20 et pas d'agglutinines K, l'autre, prélevé 26 jours après le début des symptômes avait un titre O de 1/256 et un titre K de 1/16. (109-110)

La même année KREPLER et ZISCHKA ont examiné le sérum de 10 nourrissons à la convalescence. Seuls deux de ces sérums possédaient des agglutinines O, tandis que les souches vivantes ne furent pas agglutinées (absence d'agglutinines K), fait déjà signalé par GILES, SANGSTER et SMITH (82).

JULIEN-MARIE et ses collaborateurs (57) en 1953, au cours d'examens comparatifs, signalent qu'ils ont obtenu avec les sérums inactivés des agglutinations plus nettes et de titre plus élevé qu'avec les sérums frais. Ils préconisent, pour le séro-diagnostic l'emploi de la méthode par centrifugation, plus sensible que la technique à l'étuve. Comme tous les auteurs précédents, ils n'ont trouvé qu'exceptionnellement des agglutinines K (lesquelles, si elles existent, sont toujours à un taux très faible) alors que les agglutinines O avaient des titres allant jusqu'au 1/320. Ils ont

pratiqué des séro-diagnostic de 8 jours en 8 jours et la courbe de positivité du séro-diagnostic ainsi obtenue semble indiquer que le maximum de positivité se place vers le 15ème jour de la maladie.

2) Hémagglutination et Hémolyse.-

Peu d'auteurs ont étudié les réactions d'hémagglutination et d'hémolyse pour ces E. coli 111:B⁴, 55:B⁵. En 1952, NETER, BERTRAM et ARBESMAN (141) signalent les premiers, que les globules rouges de l'homme et du lapin adsorbent des antigènes des E. coli 111:B⁴ et 55:B⁵ et, de cette manière, deviennent agglutinables par les sérums anti E. coli homologues. Puis, ils comparent la sensibilité des différentes méthodes pratiquées en sérologie : agglutination microbienne, hémagglutination et hémolyse. Les titres d'hémagglutination des sérums sont du même ordre de grandeur que ceux obtenus avec l'agglutination microbienne. Mais, avec l'hémolyse, les titres sont supérieurs à ceux de l'agglutination des bactéries.

En France, L. LE MINOR, S. LE MINOR et J. GRABAR (121), en 1952, au cours d'une étude sur "les réactions d'hémagglutination passive et d'hémolyse directe au moyen de globules rouges sensibilisés par des substances solubles O et Vi d'entéro-bactériacées" ont obtenu pour ces E. coli, une sensibilité plus grande de la réaction par hémagglutination que par agglutination microbienne. Toutes ces expériences ont été faites avec des immuns sérums de lapins. Il serait intéressant de voir si une sensibilité analogue pourrait être obtenue avec les sérums de nourrissons, soit par la technique directe, soit en employant un sérum de

Coombs antiglobuline humaine. Si la spécificité de ces réactions est très grande en employant les sérums de lapins, il n'en sera peut-être pas de même chez l'enfant et surtout chez l'homme qui possède, peut-être, dans certains cas des anticorps spécifiques en dehors de toute affection à E. coli.

Dans de nombreuses épidémies, les auteurs ont trouvé des pourcentages variables de "porteurs sains" qui sont peut-être spontanément immuns.

Tout récemment NETER, ZAK, ZALEWSKI et BERTRAM (142) (U.S. A.) ont publié une étude sur l'inhibition de l'adsorption sur les hématies des antigènes de E. coli par le sérum et diverses fractions sériques (en particulier les fractions IV-1, IV-7 et l'albumine). Le jaune d'oeuf et diverses fractions du foie de rat ont la même action. Ce travail élimine la possibilité que les phénomènes d'hémagglutination et d'hémolyse de globules rouges en présence d'antigène d'E.coli et d'anticorps correspondant puissent se produire in vivo.

TRANSMISSION DE LA MALADIE

Mises à part les infections attribuées à E. coli 26:B6 qui, jusqu'à maintenant, sont plus rares que les infections liées aux types 111:B4 et 55:B5, ces E. coli de gastro-entérites infantiles ont été isolés par la plupart des auteurs au cours d'épidémies de crèches, ou de maternité.

Trois transmissions possibles doivent être envisagées : par voie aérienne, par des insectes vecteurs, ou par contamination di-

recte par la mère ou le personnel infirmier.

Certains auteurs, MAGNUSSON (131-132), NETER et SHUMWAY (138), BRAUN (27) soupçonnant une contamination par voie aérienne, ont recherché ces germes dans les prélèvements rhino-pharyngés. Nous avons vu plus haut que ces examens furent assez fréquemment positifs.

ROGERS (163-164), en 1951, a isolé les E. coli de gastro-entérites de l'atmosphère de chambres où étaient hospitalisés les enfants atteints de cette affection, et de la salle où on les changeait. De la poussière recueillie dans la chambre d'un petit malade 27 jours après son départ, les auteurs ont isolé en culture pure, E. coli 55:B5. Poursuivant ses travaux, ROGERS rapporte les résultats qu'il a obtenus au cours d'une autre épidémie. Il a pu isoler cet E. coli de l'air, des draps, et couvertures. Dix-huit heures après l'admission d'un enfant malade, tous les objets contenus dans la chambre sont contaminés : depuis la poussière jusqu'à l'éponge du bain, la table, le lit, les chaises, les draps, les couvertures, les jouets, les fentes des fenêtres, l'essuie-mains, la balance, etc...

KREPLER et ZISCHKA (109-110) en Autriche (1952), au cours d'examens systématiques ont trouvé 2 fois E. coli 111:B4 dans la poussière du sol. Ils signalent que les murs recouverts de carreaux de faïence donnèrent toujours des résultats négatifs. Ces germes ont pu être trouvés sur l'épiderme du nourrisson et les auteurs envisagent la transmission possible par les épingles, les brosses et les crèmes servant à la toilette des bébés. Malgré les précautions habituelles, en particulier le changement d'alèze pour

chaque enfant, il a été possible d'isoler ces types de E. coli de la poussière du matelas qui, par la suite, peut contaminer le sol et l'atmosphère. KREPLER et ZISCHKA, dans cet article, rapportent le fait suivant : dans une chambre à 7 lits, après apparition d'un cas de gastro-entérite d'où on isola E. coli 111:B₄, presque tous les enfants devinrent malades ou porteurs de germes. La chambre fut désinfectée au formol. Huit à dix jours après, de nouveaux cas apparurent et l'infection se propagea si rapidement que la fermeture et la désinfection du service entier fut nécessaire pour enrayer l'épidémie. Tous ces faits parlent en faveur de la transmission par voie aérienne.

Comme pour d'autres germes (Salmonella en particulier) les insectes parasites peuvent jouer un rôle de vecteur. BRAY (28) dit avoir isolé E. coli 111:B₄, 2 fois sur 20 cultures de mouches. Par contre, YLLPÖ (195), au cours de recherches dans deux villes de Finlande, a montré que, du moins dans cette région, les mouches ne semblent pas jouer de rôle dans la propagation de la maladie. Mais si les mouches semblent peu intervenir, du moins dans certains cas et dans certaines régions, d'autres vecteurs peuvent vraisemblablement jouer un rôle dans la transmission. Ainsi GRAFFAR (Thèse Bruxelles 1950) a montré le rôle des cafards dans la propagation d'une épidémie à S. typhi murium.

Presque tous les auteurs admettent la transmission par le personnel infirmier, soit à partir d'un enfant malade, soit d'un porteur de germes sain. Malgré les plus grands soins du personnel hospitalier, les transmissions par contact direct sont possibles: ROGERS (163-164) a isolé un E. coli de gastro-entérite des doigts

d'une infirmière qui avait lavé et séché ses mains. L'essuie-mains dont elle s'était servie pouvait lui-même avoir été contaminé.

KREPLER et ZISCHKA (109-110), au cours de 100 examens pratiqués dans l'entourage des enfants malades, ont trouvé une fois E. coli 111:B⁴ sur les mains d'une infirmière et d'autres fois l'ont isolé des vêtements d'un des membres du personnel hospitalier.

Signalons enfin que l'élimination des E. coli de gastro-entérite peut persister chez les convalescents : KREPLER et ZISCHKA ont observé chez 2 enfants l'élimination plusieurs semaines après le début de l'entérite. Des convalescents, sans symptômes, peuvent donc être à l'origine d'une épidémie, ou entretenir une épidémie en cours.

TAYLOR (184) en 1951, insiste sur cette observation typique : dans un service d'enfants sains, l'admission d'un porteur d'E. coli 55:B⁵ coïncide avec une épidémie de gastro-entérite et le même germe fut isolé chez 5 enfants malades. La fin de l'épidémie coïncide avec la disparition du coli 55:B⁵. Quelques mois plus tard un enfant en bonne santé excréant le type 111:B⁴ fut admis dans une crèche et le germe fut retrouvé chez 8 enfants.

Jamais, dans toutes ces épidémies, les E. coli n'ont été isolés du lait bouilli ou des aliments cuits, qui, dans tous les services hospitaliers sont préparés avec soin, et conservés à la glacière. Ils ont été trouvés une seule fois (par KREPLER et ZISCHKA) dans une soupe de carottes non bouillie.

STEVENSON (180) (Angleterre), en 1952, recherchant la présence du coli D 433 dans les selles d'adultes, admet dans les maternités la transmission possible de mère à enfants, puisqu'il a trou-

vé qu'environ 10 % des mères des enfants infectés pouvaient héberger ce germe.

Facteurs prédisposants.-

Tous les auteurs insistent sur le fait que les nourrissons soumis à l'allaitement artificiel sont beaucoup plus sensibles à ces infections que ceux élevés au sein. Il en est de même des enfants prématurés, débiles, atteints ou convalescents d'autres affections.

E. coli 111:B⁴ et 55:B⁵ trouvés en dehors des selles.-

BRAUN, HENCKEL (27) et KREPLER et ZISCHKA (110) signalent en 1952, qu'ils ont isolé ces germes du suc duodéal, plus rarement de l'estomac, et une fois d'urine d'enfant atteint de cystite. Nous avons déjà signalé les isollements de la gorge et de l'épiderme (MAGNUSSON (131-132), KREPLER et ZISCHKA (109-110), NETER, WEBB et SHUMWAY (138)).

Ces germes n'ont été que très rarement isolés du sang, une fois par R. CLEMENT et ses collaborateurs (47) et une autre fois chez un enfant qui devait mourir trois heures après (Dr. BROWAEYS, à Versailles).

De même peu d'auteurs signalent des isollements à partir de pus d'otite (KREPLER, ZISCHKA (109-110), R. CLEMENT (47)).

DRIMMER-HERRNHEISER. et OLITZKI (62), à Jérusalem, ont isolé une fois E. coli 111:B⁴:12 simultanément du liquide céphalo-rachidien et des selles d'un enfant présentant des symptômes intestinaux et méningés.

Symptômes cliniques et anatomo-pathologiques.-

Ces questions sortant du cadre de notre travail, nous ne ferons pour les autopsies, que mentionner les lésions observées par les auteurs qui se sont occupés de ce sujet. De même pour la symptomatologie de la maladie, nous nous contenterons de décrire les signes essentiels rapportés par les cliniciens.

Signes cliniques.- Signalons simplement que tous les auteurs décrivent une symptomatologie non spécifique qui peut varier de la diarrhée simple à la toxicose, accompagnée de fièvre, déshydratation et perte de poids. Les vomissements sont souvent le premier signe ; si le vomissement persiste, il devient bilieux puis brunâtre en raison du sang altéré qu'il peut contenir.

La diarrhée est constante. Dans les cas sévères, les selles prennent une teinte orangée ou brun noirâtre ; on y trouve parfois du sang (GILES et SANGSTER (80)).

Tous les auteurs signalent des rechutes fréquentes, GILES et SANGSTER (80) signalent comme seule vraie complication de cette affection une nécrose hépatique avec ictère dont le pronostic est souvent fatal.

Les pourcentages de mortalité sont comme dans toutes les épidémies, très variables.

Autopsies.- Le foie est, d'après tous les auteurs, l'organe le plus lésé, et cette atteinte varie de la légère dégénérescence à la nécrose presque complète.

La rate est souvent normale. Elle est parfois congestionnée, mais les ganglions mésentériques le sont très souvent.

Les lésions intestinales sont relativement rares (BRAY) (28)

et sont plus nettes chez les enfants qui neurent tardivement. Rarement les auteurs ont trouvé des lésions hémorragiques. BRAY et BEAVAN (29), GILES et SANGSTER (80) avaient noté dans certains cas un oedème cérébral.

DISCUSSION

La revue que nous venons de faire des divers travaux sur les gastro-entérites liées à certains types sérologiques d'E. coli, nous a montré l'établissement par étape des différents arguments en faveur du rôle pathogène probable de ces germes chez le nourrisson.

Plusieurs questions pouvaient se poser, auxquelles l'historique des travaux que nous venons de faire nous permettra facilement de répondre.

1) S'agit-il de souches ubiquitaires sans importance ? Certains auteurs, tout au début des recherches bactériologiques, le pensaient.

Il est possible de leur opposer :

a) que ces germes ne sont pratiquement jamais trouvés en dehors des épidémies, Les seuls auteurs qui auraient trouvé ces types de coli aussi couramment chez les enfants normaux que chez les diarrhéiques, sont CATHIE et Mc FARLANE (36) (Angleterre). Nous verrons ultérieurement que leurs souches possèdent des caractères particuliers qui les différencient nettement des types classiques.

b) Plusieurs observations faites au cours d'examens systématiques de selles (KREPLER et ZISCHKA (107-110), NETER, WEBB et

SHUMWAY (139)) ont montré que l'apparition de ces E. coli chez un enfant était suivie 24 à 48 heures après d'une gastro-entérite.

c) Chez les enfants bien portants plusieurs types de Coli coexistent avec une flore variée comprenant en particulier des Aerobacter, des Paracoli, des Entérocoques et des Proteus. Par contre, dans la phase aiguë de la maladie, ces E. coli bien particuliers sont trouvés en culture pure en l'absence de tout autre germe pathogène connu. Ils disparaissent au moment de la guérison, la flore variée normale réapparaissant peu à peu. Il faut ici cependant signaler que certains enfants peuvent rester porteurs de germes.

d) Un fait semblerait plaider contre le rôle pathogène : au cours d'une épidémie, il est fréquent de trouver des enfants, qui, après avoir été en contact avec des malades, hébergent transitoirement les coli, sans cependant présenter de symptômes diarrhéiques. Mais nous savons que des cas semblables sont observés dans la diphtérie et la fièvre typhoïde où certains sujets sont spontanément résistants à l'infection. D'autre part les variations dans la gravité des gastro-entérites à E. coli sont à rapprocher des faits étudiés dans les infections à Salmonella par ANGUIST et MOLLOV (7), MACKERRAS et MACKERRAS (130). Pour eux : "La pathogénicité est associée soit à un dosage de l'agent infectieux, soit plus probablement à une sélection par passage de mutants virulents".

2) Ces types d'E. coli sont-ils vraiment des agents étiologiques de la maladie qu'on leur impute ? Outre les faits épidémiologiques, nous avons vu précédemment que certains auteurs américains (NETER et SHUMWAY (138)) ont pu provoquer chez le nourrisson

une gastro-entérite typique par absorption de E. coli 111:B4.

Les essais chez l'adulte de BRAUN et HENCKEL (27), FERGUSON et JUNE (71), KIRBY, HALL et COACKLEY (104) ont montré qu'ici le pouvoir pathogène est inconstant, mais indéniable chez certains volontaires.

Les essais faits sur animaux n'ont pas permis de mettre en évidence de façon sûre et constante le pouvoir pathogène de ces germes. Ceci se produit souvent avec des germes humains (Eberth par exemple) pour lesquels il est très difficile de trouver un animal sensible et présentant la même symptomatologie que chez l'homme.

Les réponses positives et spécifiques dans certains cas de séro-diagnostic constituent de plus un argument de poids. D'autre part dans une même épidémie on trouve chez presque tous les enfants le même type de E. coli. Les subdivisions d'un type par les bactériophages montrent qu'une épidémie ayant une source unique présente le même type bactériophagique d'E. coli. Nous pouvons encore ici faire le rapprochement avec les Salmonelles et plus spécialement avec le bacille d'Eberth et S. paratyphi B pour lesquels, dans une épidémie de source unique, on retrouve le même type phagique.

3) Est-ce que les dyspepsies du nourrisson sont toutes provoquées par ces E. coli ? Certains auteurs pensaient qu'un ultra-virus pouvait être associé à ces E. coli. Nous avons vu que tous les essais (ce furent les premiers) pour essayer d'isoler le virus furent vains. Certaines gastro-entérites peuvent néanmoins avoir une étiologie virale. Il est de même vraisemblable que d'autres germes peuvent occasionner des gastro-entérites. Ce qu'il ressort

cependant de l'historique des travaux que nous venons de faire, . . .
est qu'un nombre important de gastro-entérites épidémiques, se
produisant surtout dans les collectivités d'enfants, sont liées
à ces types de E. coli.

TERMINOLOGIE

Les 2 principaux types d'E. coli isolés au cours des gastro-entérites ayant été désignés sous différents noms, nous en rapportons ici la correspondance :

1er type	(ADAM (2)	Dyspepsie coli A ₄
	(BRAY (28)	Bacterium coli neapolitanum (B.C.N.)
	(GILES et SANGSTER (80)	Bacterium coli type alpha
	(TAYLOR, POWELL et WRIGHT (183)	Bacterium coli D 433
	(KAUFFMANN (97)	O 111:B ₄
2ème type	(ADAM (2)	Dyspepsie coli A ₁
	(GILES, SANGSTER, SMITH (82)	Bacterium coli type beta
	(TAYLOR (184)	B coli Aberdeen type beta
	(KAUFFMANN (97)	O 55:B ₅
3ème type	ORSKOV (149)	O 26:B ₆

La terminologie actuellement adoptée pour tous les E. coli est celle de KAUFFMANN ; c'est celle que nous utiliserons dans ce travail, les antigènes désignés par des chiffres se suivent dans l'ordre respectif : O, K, H. Pour l'antigène K, on précise s'il s'agit de L, A ou B. (Voir p. , la constitution antigénique des Coliformes).

IIème PARTIE

ESSAIS PERSONNELS

CHAPITRE I

Nous rapporterons ici les caractères biochimiques et sérologiques de ces germes. Ces caractères sont, en effet, comme pour les Salmonelles, un grand intérêt.

Dès 1948, KAUFFMANN (99) qui avait étudié les caractères biochimiques de diverses souches d'E. coli isolées de gastro-entérites, reprenant cinq ans plus tard cette étude, a démontré la grande constance des caractères fermentatifs. Les quelques irrégularités qu'il a pu observer, affectaient uniquement les réactions qui se produisaient tardivement.

Notre étude portant sur de nombreuses souches nous a permis d'établir les différents types biochimiques d'E. coli 111:B4, 55:B5 et 26:B6 existant en France.

Nous avons étudié également la constitution antigénique de toutes ces souches, et, plus particulièrement, l'antigène H. La recherche de cet antigène nécessitant de nombreux repiquages est très longue, et, quoique importante, ne peut pas être faite au cours des examens de diagnostic rapides et courants.

La majorité des souches que nous avons étudiées, ont été isolées en France, à Paris et à Lille. Mais il nous a paru intéressant d'étudier comparativement des souches provenant d'autres pays, en particulier d'Allemagne, d'Angleterre, d'Autriche, du Canada, du Danemark et d'Italie. Ces souches avaient été adressées aux Drs. F. NICOLLE et L. LE MINOR pour la détermination des types bactériophagiques.

Origine des souches. -

Allemagne	(MOSER (Hambourg)
Angleterre	(CATHIE (Londres)
	(SMITH (Aberdeen)
	(ROGERS (Birmingham)
Autriche	(KIEPLER et ZISCHKA (Vienne)
	(ROSCHKA (Vienne)
Canada	(Mme BUTAS (Chicoutimi)
Danemark	(KAUFFMANN (Copenhague)
	(ORSKOV
France	(Hôpitaux de Paris
	(BUTTIAUX (Lille)
Italie	(d'ALESSANDRO (Palerme)

TECHNIQUE d'ETUDE

Les souches provenant des hôpitaux de Paris ont été isolées suivant la technique que nous allons donner en détail :

Les selles sont ensemencées sur gélose de Drigalski, de Kristensen (119) et sur milieu S.S. De plus un milieu d'enrichissement de Müller-Kauffmann (119) est ensemencé et après 18 heures d'étuve à 37°, repiqué sur géloses de Kristensen et S.S. Par cette technique les Salmonella, les Shigella peuvent être isolés parallèlement aux E. coli qui sont recherchés sur le milieu de Dri-

galski. Pour ces derniers, une agglutination directe sur lame des colonies lactose positives est pratiquée dans les sérums anti 111:B4, 55:B5 et 26:B6 dilués au 1/10. Si une agglutination totale et immédiate est obtenue, on repique sur bouillon quatre colonies suspectes, chacune dans un tube de bouillon. La moitié de ces bouillons est portée au bain-marie bouillant pendant deux heures et demie et servira à la recherche quantitative des différents antigènes O. L'autre moitié utilisée vivante, sert à déterminer les antigènes K.

Le lendemain, nous procédons à un titrage quantitatif en tubes : sont considérées comme appartenant à l'un des 3 groupes, les souches qui répondent aux trois conditions suivantes : fermentent le lactose à l'isolement, sont agglutinées sur lames et en tubes (O et K), au titre du sérum.

Nous signalons simplement ici que ces souches ont été ensuite étudiées au point de vue de la sensibilité au bactériophage par le Dr. NICOLLE.

Milieux utilisés.-

Nous énumérerons tout d'abord les milieux que nous avons utilisés pour déterminer les caractères généraux communs à tous les E. coli.

Nous avons recherché :

1) l'hydrolyse de l'urée et la production d'indol sur le milieu proposé par ROLANT, BOURBON et SZTURM (166), dont voici la formule :

l-tryptophane	0 gr. 3
PO ₄ KH ₂	0 gr. 1
PO ₄ K ₂ H	0 gr. 1
ClNa	0 gr. 5
Urée	2 gr.
Alcool à 95° .	1 cc.
Rouge de phénol à 1 %	0 cm ³ 25
Eau distillée	100 cm ³

Ce milieu de teinte jaune est ensemencé à partir d'une culture sur milieu gélosé et mis à l'étuve à 37°.

Si le germe possède une uréase, le milieu devient alcalin et vire au rouge violacé en quelques heures, sinon sa teinte reste inchangée. Après 24 heures d'étuve, on recherche l'indol avec le paradiméthyl-amino-benzaldéhyde (formule de Kovacs) (166) ; pour ce faire, on verse IV à V gouttes du réactif dans le tube de culture ; la production d'indol se manifeste par une coloration rouge cerise à la partie supérieure du milieu.

2) Sur milieu de Clark et Lubs (99), nous avons étudié les réactions au rouge de méthyle et de Voges-Proskauer.

Peptone tryptique	5 gr.
Phosphate bipotassique	5 gr.
Glucose	5 gr.
Eau distillée	1.000 cm ³
pH 7	

Ce milieu est ensemencé à partir d'une culture sur milieu

gélosé et mis à l'étuve à 37° pendant 4 jours. La culture est alors divisée en 2 parties : 1°) à 2 cm³, on ajoute I à II gouttes d'une solution à 0 gr. 5 pour 100 de rouge de méthyle dans l'alcool à 60°. Si le milieu prend une teinte rouge franc, la réaction est positive, elle est négative si la teinte est jaune.

2°) l'autre moitié de la culture est additionnée de 0 cm³ 5 d'une solution à 6 % d'alpha-naphtol dans l'alcool à 60° et de 1 cm³ de soude caustique à 16 % dans l'eau distillée. On agite et on laisse reposer pendant 15 minutes. Si la souche produit de l'acétyl-méthyl-carbinol, la surface du milieu prend une teinte rouge.

3) Sur milieu synthétique gélosé de Simmons (101), dans lequel le citrate de Na est la seule source de carbone, nous avons recherché la croissance éventuelle de nos germes.

Chlorure de sodium	5 gr.
Sulfate de magnésium	0 gr. 2
Phosphate mono-ammonique	1 gr.
Phosphate bipotassique	1 gr.
Citrate de sodium	2 gr.
Bleu de bromothymol	0 gr. 08
Gélose	20 gr.
Eau distillée	1.000 cm ³
pH 7	

Ce milieu incliné est ensemencé à partir d'une culture sur gélose nutritive de 24 heures par une strie longitudinale, puis porté à 37°.

Les germes "citrate positifs" y donnent une culture abondante avec, en général, bleuissement du milieu ; les germes "citrate négatifs" ne donnent aucune culture.

4) La production d' SH_2 a été recherchée sur gélose en culot au sous-acétate de Pb sensibilisée à l'hyposulfite de Na. Les tubes sont ensemencés en piqure profonde à partir d'une culture sur gélose ordinaire de 24 heures.

S'il y a production d' SH_2 , le milieu devient rapidement noir. Dans le cas contraire il reste lactescent.

5) La fermentation du d-tartrate de Na (101) a été recherchée sur milieu liquide après culture de 48 heures.

Eau distillée	1.000 cm ³
Bactopeptone	10 gr.
d-tartrate de sodium)	
et potassium)	10 gr.
pH 7,4	

On utilise comme indicateur de pH le bleu de bromothymol.

Une réaction négative (non fermentation du d-tartrate) se manifeste par un abondant précipité, lors de l'addition d'une solution saturée d'acétate de plomb, alors que, pour une réaction positive, le précipité obtenu est minime.

6) Recherche du pouvoir gélatinolytique : on ensemence par piqure centrale un tube de gélatine nutritive, lequel est porté à l'étuve à 37° pendant 8 jours. La liquéfaction ou la non-liquéfaction est observée après avoir placé les tubes pendant plusieurs heures à + 4°.

7) La fermentation de la glycérine a été étudiée sur le bouillon glycérol-fuchsine de Stern (101).

Bouillon ordinaire	200 cm ³
Glycérine	2 cm ³
Solution alcoolique de fuchsine basique à 10 %	0 cm ³ 4

Solution de sulfite de soude en solution aqueuse à 10 % avec laquelle on décolore le milieu jusqu'à ce qu'il devienne jaune clair.

Après stérilisation à 105°, le milieu est conservé à la glacière.

Au moment de l'emploi, on ensemence ce milieu à partir d'une culture en eau peptonée ou sur gélose.

Lorsque la réaction est positive, le milieu devient violet, dans le cas contraire, la couleur reste jaune ou devient rosée.

8) Nous avons recherché le pouvoir fermentatif de nos souches sur les divers osides ou alcools (xylose, arabinose, glucose, mannite, dulcité, lactose, maltose, saccharose, adonite, sorbose, tréhalose, salicine, sorbitol, inosite) en milieu liquide : eau peptonée renfermant 0 gr. 5 % d'ose ou d'alcool en présence de bleu de bromothymol comme indicateur de pH. Après préparation nous filtrons ces eaux peptonées sur bougie Chamberland L₃, afin d'éviter que certains sucres ne soient altérés par l'autoclavage. On dilue une ose d'une culture de 24 h. sur gélose dans un tube d'eau peptonée et on ensemence le milieu sucré avec IV à V gouttes de cette suspension, Ces milieux sont placés à l'étuve à 37° et

conservés de 24 à 30 jours. Nous avons examiné et noté quotidiennement les virages éventuels, (certaines souches 111:B₄ fermentant tardivement la dulcité, et certaines souches 55:B₅ le maltose).

CONSTITUTION ANTIGENIQUE DES COLIFORMES

C'est à KAUFFMANN (97), KNIPSCHILDT (107) et VAHLNE (197) que l'on doit la classification sérologique actuelle des coliformes.

1) Antigènes O et H.

Les E. coli en forme lisse, normale, possèdent un antigène O spécifique du groupe qui présente les mêmes caractéristiques que les antigènes O des Salmonelles : thermostable à 100°, alcoo-stable, extractible par la méthode de BOIVIN et MESROBEANU à l'acide trichloracétique.

Ils possèdent, s'ils sont mobiles, un antigène H thermolabile résistant au formol. Mais contrairement aux Salmonelles, les E. coli sont en général très peu mobiles à l'isolement et pour étudier leurs antigènes H, il est nécessaire d'exalter leur mobilité. Les antigènes H des coliformes sont toujours monophasiques.

2) Antigènes K.

Le groupe coli possède un autre antigène, l'antigène K (Kapselle antigenen), lequel a été subdivisé en trois groupes :

a) l'antigène L. - C'est un antigène d'enveloppe pour lequel il est exceptionnel d'observer un gonflement en présence du sérum anti correspondant. Au cours des repiquages, les cultures

L⁺ se dissocient en colonies L⁻ translucides, et L⁺ opaques. Cet antigène L est détruit par un chauffage de 2 heures 30 à 100°, par ClH N/1, 20 h. à 37°. Par contre, le formol à 5 % n'a aucune action.

C'est à cet antigène L qu'est due l'inagglutinabilité O de 80 % des souches. Elles sont toxiques pour la souris en injection intrapéritonéale, souvent hémolytiques pour les globules rouges de cheval et nécrosantes en injections intradermiques pour le lapin. La majorité des souches pathogènes pour l'homme possèdent un antigène L. Les souches possédant un antigène L, ont rarement les antigènes O 8 et 9.

b) L'antigène A. - Cet antigène est le seul qui, chez les E. coli, soit vraiment capsulaire. En présence du sérum anti A correspondant il se produit un gonflement de la capsule. La dissociation en colonies A⁺ et colonies A⁻ est fréquente. Il existe des formes intermédiaires. Cet antigène est thermostable : 2 heures 1/2 à 100° ne le détruisent pas. Cependant son pouvoir antigène après ce traitement est souvent diminué. De même, après traitement par ClH N/1 pendant 20 h. à 37°, l'agglutinabilité A est conservée, bien que le pouvoir agglutinogène soit diminué. L'antigène A provoque l'inagglutinabilité O d'environ 20 % des souches. Moins toxiques pour la souris que les souches possédant l'antigène L, celles possédant l'antigène A ne sont pas hémolytiques, sont rarement nécrosantes pour la peau du lapin. Elles sont moins pathogènes pour l'homme que celles possédant l'antigène L. En général l'antigène A est lié aux antigènes O 8 et O 9.

c) L'antigène B. - Les antigènes du groupe B sont ceux qui nous intéressent particulièrement dans ce travail : les E. coli de gastro-entérite du nourrisson possèdent tous un antigène d'enveloppe de ce type.

De telles souches O B ne dissocient jamais spontanément ou après action du bactériophage, en formes O B et O. Il est donc impossible, à l'heure actuelle, d'obtenir un sérum anti B pur en saturant un sérum O B par une souche O. Les méthodes chimiques classiques ne semblent pas non plus avoir permis de séparer les deux antigènes O et B. Nous avons préparé un extrait trichloracétique par la méthode de BOIVIN à partir de 2 souches de E. coli. Nous espérons que cet extrait ne contiendrait que l'antigène O. Malheureusement il s'est montré capable de saturer aussi bien les agglutinines B que les agglutinines O.

Comme l'antigène L, l'antigène B est un antigène d'enveloppe rendant chez la souche vivante l'antigène O inagglutinable. L'agglutinabilité de cet antigène B est détruit par un chauffage de 2 h. 30 à 100°, de sorte qu'après ce traitement, l'antigène O devient agglutinable. Ainsi, dans un sérum O B préparé par injection au lapin de germes vivants, la souche vivante sera agglutinée au 1/400 (B) et la souche chauffée au 1/12.800 (O).

Ce chauffage ne détruit pas le pouvoir de l'antigène B (rendu cependant inagglutinable par ce traitement) de saturer les agglutinines correspondantes : en additionnant un sérum O B d'une suspension de germes chauffés, les agglutinines O et les agglutinines B sont saturées.

Le formol, le traitement par CLH N/1 pendant 20 heures 37° n'ont pas d'action sur cet antigène.

Relations antigéniques avec d'autres entérobactériacées.-

En 1946, VARELA et ses collaborateurs (187) ont signalé qu'un E. coli isolé de gastro-entérite infantile (souche Gomez) possédait l'antigène O XXXV de Salmonella adelaïde. En 1951, OLARTE et VARELA (186) ont rapporté que cette souche était un E. coli 111:B4.

KAUFFMANN (102) en 1952, a repris cette étude et a montré que les antigènes somatiques des E. coli 111:B4 étaient identiques à ceux des Salmonella du groupe O XXXV (S. adelaïde et S. monchaui) et que les types d'Arizona du groupe O 9 possédaient l'antigène B5 et que leur antigène O était voisin du O 55 des E. coli.

IDENTIFICATION DE L'ANTIGENE H

A l'isolement la plupart des E. coli isolés de gastro-entérites sont très peu mobiles. Et la recherche de l'antigène H nécessite de nombreux passages sur gélose molle. C'est pourquoi peu d'auteurs se sont intéressés, malgré son intérêt, à cette recherche qui est beaucoup trop longue pour être pratiquée couramment. KAUFFMANN et DUPONT (100), en 1950, ont, pour la première fois, donné une classification sérologique des antigènes H pour les E. coli 111:B4 et 55:B5 isolés au cours de gastro-entérites. Puis ORSKOV (149) en 1951, au cours d'une étude sur les E. coli 26:B6,

décrit l'antigène H₁₁ pour ce groupe particulier.

Nous avons recherché ces antigènes H sur des souches rendues très mobiles par repiquages successifs en tubes de Craigie que nous décrivons ci-dessous. C'est en effet, cette technique qui nous a paru la plus simple et la plus rapide, préférable au point de vue manipulation, à la technique des tubes en U. Nous utilisons des tubes de 17, dans lesquels nous introduisons un tube de pipette (7 mm. de diamètre et 10 cm. de long) ouvert aux deux extrémités ; puis, nous coulons du bouillon gélosé à 0,5 % à l'intérieur et à l'extérieur du petit tube en ayant soin de laisser un assez grand espace (2 cm. environ) entre la surface de la gélose et l'extrémité supérieure du petit tube.

Nous ensemençons l'inoculum à l'intérieur du petit tube : les germes les plus mobiles descendent à l'intérieur du tube à pipette, puis contourner l'extrémité inférieure, et remontent à l'extérieur jusqu'à la surface. Nous reprenons les germes parvenus à la surface extérieure et les réenseménons sur un nouveau tube de Craigie. Les souches peu mobiles demandent plusieurs jours avant de remonter à la surface. De nombreux repiquages sont nécessaires (plusieurs mois pour certains coli 111:B₄:2) afin qu'elles parviennent à la surface en quarante-huit ou même vingt-quatre heures.

Ce sont ces germes rendus très mobiles par passages successifs et envahissant le milieu gélose molle en 48 heures ou 24 heures que nous ensemençons en bouillon. Nous laissons ce bouillon 8 à 10 heures à l'étuve et nous l'additionnons de 0,5 % de formol comme pour la préparation d'antigène H des Salmonelles. Cette

suspension formolée placée 24 heures à l'étuve puis conservée en glacière nous sert à déterminer l'antigène H. Nous titrons ces suspensions vis-à-vis des différents sérums anti H correspondant aux antigènes identifiés jusqu'à ce jour pour les E. coli isolés de gastro-entérites. Dans les cas où l'antigène H ne correspond pas à ces sérums, nous utilisons les autres sérums coli anti H en notre possession : 1 à 22.

Préparation des sérums anti H.-

Nous avons préparé les sérums anti H par inoculation au lapin d'une culture formolée, très mobile, de différentes souches d'E. coli provenant de la collection du Centre International de Copenhague (KAUFFMANN).

Le sérum 2 a été préparé avec la souche	Bi 7455/41
" " 6 " " " " "	A 20 a
" " 7 " " " " "	U 5/41
" " 11 " " " " "	Su 4321/41
" " 12 " " " " "	Bi 316/42

Ces souches possèdent le même antigène H que les souches d'E. coli isolées de gastro-entérites, mais n'appartiennent pas au même groupe O.

Les lapins reçoivent trois injections intraveineuses à 4 jours d'intervalle d'une culture de 8 heures en bouillon formolé à raison de 1 milliard, 2 milliards et 4 milliards par cc.

Sept jours après la dernière injection, nous faisons une prise d'essai au lapin et nous titrons le sérum vis-à-vis de la

souche ayant servi à le préparer. Si le titre est satisfaisant, c'est-à-dire de 1/6.400 au minimum, nous saignons le lapin 10 jours après la dernière injection.

Un titrage de contrôle est effectué et le sérum, réparti en ampoules, est conservé à la glacière.

Technique.-

Les suspensions formolées des souches rendues très mobiles, sont titrées d'abord dans un but d'orientation. Nous titrons ces différentes suspensions vis-à-vis de tous les sérums anti H correspondants aux E. coli isolés de gastro-entérites et sans tenir compte de leur groupe sérologique 111:B4, 55:B5 ou 26:B6, déjà déterminé par agglutination sur lames. Ceci nous permet un contrôle, et évite les erreurs de coagglutinations possibles avec des souches atypiques.

Dans cette épreuve d'orientation, nous titrons en tubes les souches vis-à-vis des sérums anti H 2-6-7-11-12.

2 et 12 correspondant aux 111:B4

6, 7 et 2 " " 55:B5

et 11 " " 26:B6

Les dilutions finales des sérums sont pour ce premier examen de 1/100 et 1/200.

Nous portons les portoirs pendant deux heures à l'écluse à 37° puis nous faisons la lecture. Dans les tubes où l'agglutination est apparue, elle se présente sous forme de gros flocons lâches, se dissociant facilement par agitation des tubes.

Pour les souches nous ayant donné un résultat positif dans un des sérums ci-dessus, nous poursuivons le titrage (jusqu'au titre final du sérum) en moyenne 6.400 à 12.800.

Les premiers antigènes H identifiés chez les E. coli isolés de gastro-entérites, l'ont été par KAUFFMANN et DUPONT (100) en 1950, qui ont décrit pour les 111:B4 les antigènes 2 et 12, pour les 55:B5, les 6 et ?.

Récemment, LAURELL (115) à Stockholm, a isolé et décrit deux souches du groupe 55:B5 possédant l'antigène H:2 et, dernièrement, KREPLER et ZISCHKA ont décrit un nouveau type de 55:B5 possédant l'antigène H:7*.

Pour le 26:B6, le seul antigène H identifié jusqu'à maintenant, l'a été par ORSKOV (149), c'est l'antigène 11.

Nous n'avons jamais observé de coagglutination, sauf pour les souches qui, après saturation, se sont montrées ne pas appartenir aux groupes 111:B4, 55:B5 ou 26:B6, et qui, cependant, avaient été identifiées comme telles.

COMPORTEMENT DES E. COLI SUR MILIEU GELOSE A L'ACIDE PHENYL-PROPIONIQUE

Nous avons étudié pour toutes nos souches la réaction décrite en 1952, par d'ALESSANDRO et COMES (6) à Palerme : réaction à l'acide phényl-propionique.

Ces auteurs avaient remarqué que, sur certaines géloses, les Entérobactériacées (Salmonella, Shigella et Coli) se comportaient

* KREPLER P. et ZISCHKA W., Oest. Zeitschr. f. Kinderheilk. 1952, 7, 89

de façon différente, certaines provoquant autour de leurs colonies l'apparition d'une couleur brunâtre. Après une étude chimique des différentes peptones entrant dans la composition des milieux, ils ont observé que ce fait était lié à la présence dans certaines d'entre elles de l'acide phényl-propionique.

Pour effectuer cette réaction, il suffit de préparer un bouillon gélosé ordinaire que l'on additionne d'acide phényl-propionique à 1 pour 5.000, d'autoclaver 30 minutes à 105°, d'ajuster à pH 7,2 et de couler en boîtes. L'ensemencement se fait en surface, soit à partir d'une culture en bouillon, soit à partir d'une culture sur gélose, et en étalant l'inoculum sur une plage d'environ 1 cm. de diamètre. Les boîtes sont laissées 24 heures à l'étuve à 37°, puis à la température du laboratoire et à la lumière, 24 à 48 heures. La lecture se fait au bout de ce temps, la réaction devenant maxima en 4 à 5 jours. Une réaction ~~positive~~ se manifeste par une couleur brunâtre à la surface de la culture. Cette couleur diffuse dans le milieu.

D'ALESSANDRO et COMES, après étude de quelques souches d'E. coli 111:B⁴ et 55:B5, avaient pu établir une classification correspondant, pour les 111:B⁴ du moins, au groupe sérologique de ces souches. C'est ainsi que les E. coli 111:B⁴ immobiles et les E. coli 111:B⁴:2 étudiés par eux donnaient tous une réaction acide phényl propionique positive alors que les E. coli 111:B⁴:12 donnaient une réaction négative. Pour les E. coli 55:B5 les résultats obtenus portant seulement sur l'étude de quelques souches, sont variables et ne permettent pas une classification comme pour les

E. coli 111:B4.

Les auteurs n'ont pas étudié cette réaction pour les E. coli 26:B6.

RESULTATS

Après avoir énuméré les propriétés générales communes à tous les E. coli isolés de gastro-entérites infantiles, nous rapporterons les différents types biochimiques et sérologiques que nous avons trouvés pour chaque groupe (111:B4, 55:B5, 26:B6) en classant nos souches par origine. Nous signalerons les types nouveaux biochimiques ou sérologiques que nous avons étudiés et nous terminerons en mentionnant les souches atypiques que nous avons pu observer lors de nos examens.

Nous donnerons plus loin un tableau indiquant les principaux caractères biochimiques des souches que nous avons étudiées. Dans ce tableau, toutes les souches se comportant d'une façon analogue seront citées en groupe et nous n'indiquerons que le total des souches, en faisant une moyenne pour les différentes variations dans le temps des fermentations. (Tableaux I, II, III, p.).

Nous désignerons par le signe +1 une réaction positive après 24 h.

Une réaction retardée par +2 ou +3 (+2 indiquant une réaction positive 48 h. après l'ensemencement).

Une réaction négative par - (la date limite de notre examen étant : 30 jours d'étuve).

Une réaction variable par le signe x.

Caractères biochimiques communs à tous les E. coli isolés de gastro-entérites.-

Tous les E. coli isolés de gastro-entérites n'hydrolysent pas l'urée. Ils ne liquéfient pas la gélatine et ne produisent pas d'hydrogène sulfuré. Ils donnent une réaction de Voges-Proskauer négative et une réaction au rouge de méthyl positive.

En bouillon glycérol-fuchsine de Stern, ils donnent une réaction négative.

Le d-tartrate n'est pas fermenté à de très rares exceptions près. Ils sont incapables d'utiliser comme seule source carbonée le citrate de Na sur milieu synthétique de Simmons. La grande majorité des souches produit de l'indol ; KAUFFMANN (100), dans l'établissement de ses premiers types fermentatifs sur un total de 34 ne signale que 7 souches ne produisant pas d'indol; sur un total de 350 souches nous n'en avons trouvé que 3. Ces 3 souches nous avaient été transmises par KAUFFMANN.

Toutes les souches fermentent rapidement (en 24 heures) le xylose, l'arabinose, le glucose avec production de gaz, la mannite, le lactose et le tréhalose.

La fermentation des autres sucres varie suivant les groupes III, 55 et 26 et, à l'intérieur de ces groupes, suivant les types sérologiques H. Nous avons étudié ces souches au fur et à mesure de leur isolement ou de leur réception, nous les classerons dans notre travail par origine.

I. Souches isolées à Paris

1) Groupe. 111:B₄.-

Sur 132 souches identifiées comme E. coli 111:B₄ (par agglutination sur lames et titrage quantitatif des antigènes O et K), après une étude biochimique et sérologique complète, nous avons retrouvé 129 fois les deux types sérologiques décrits par KAUFFMANN et DUPONT (100) en 1950 :

114 souches ont été identifiées comme 111:B₄:2
et 15 " " " " " 111:B₄:12

Sur ces 132 souches, 3 se comportaient de façon anormale.

111:B₄:2.- Les 114 souches étudiées étaient tout-à-fait homogènes au point de vue propriétés biochimiques.

En plus des caractères généraux communs à tous les E.coli isolés de gastro-entérites que nous avons énumérés plus haut, elles fermentaient toutes rapidement le xylose, l'arabinose, le glucose avec production de gaz, la mannite, le lactose, le maltose et le tréhalose.

La fermentation de la dulcité, du saccharose, du sorbitol et de la salicine présentait quelques variations dans le temps. Mais toutes ces substances étaient fermentées en 7 jours au maximum. Par contre l'adonite, le sorbose et l'inosite n'étaient pas fermentés même après 30 jours d'étuve.

Toutes ces souches produisaient de l'indol.

Pour ces 114 E. coli 111:B₄ l'antigène H₂ a pu être déterminé et titré, sauf pour 3 souches qui, bien que mobiles, n'enva-

THE HISTORY OF THE

1776

The first of these was the discovery of the
 fact that the British had been defeated at
 the Battle of Yorktown. This was a
 decisive victory for the Continental Army
 and led to the British evacuation of
 the city of Yorktown. The British
 then sailed back to England, leaving
 the Continental Army in possession of
 the city. This was a major turning
 point in the war, as it showed that
 the British were not invincible and
 that the Continental Army was capable
 of defeating them in a conventional
 battle. The British then evacuated
 the city and sailed back to England,
 leaving the Continental Army in
 possession of the city. This was a
 major turning point in the war, as it
 showed that the British were not
 invincible and that the Continental
 Army was capable of defeating them in
 a conventional battle. The British then
 evacuated the city and sailed back to
 England, leaving the Continental Army
 in possession of the city. This was a
 major turning point in the war, as it
 showed that the British were not
 invincible and that the Continental
 Army was capable of defeating them in
 a conventional battle.

The second of these was the discovery of the
 fact that the British had been defeated at
 the Battle of Yorktown. This was a
 decisive victory for the Continental Army
 and led to the British evacuation of
 the city of Yorktown. The British
 then sailed back to England, leaving
 the Continental Army in possession of
 the city. This was a major turning
 point in the war, as it showed that
 the British were not invincible and
 that the Continental Army was capable
 of defeating them in a conventional
 battle. The British then evacuated
 the city and sailed back to England,
 leaving the Continental Army in
 possession of the city. This was a
 major turning point in the war, as it
 showed that the British were not
 invincible and that the Continental
 Army was capable of defeating them in
 a conventional battle. The British then
 evacuated the city and sailed back to
 England, leaving the Continental Army
 in possession of the city. This was a
 major turning point in the war, as it
 showed that the British were not
 invincible and that the Continental
 Army was capable of defeating them in
 a conventional battle. The British then
 evacuated the city and sailed back to
 England, leaving the Continental Army
 in possession of the city. This was a
 major turning point in the war, as it
 showed that the British were not
 invincible and that the Continental
 Army was capable of defeating them in
 a conventional battle.

nissaient pas la gélose assez rapidement pour permettre un titrage des antigènes H.

Les titrages quantitatifs nous ont donné des résultats identiques pour toutes les souches, elles étaient agglutinées au titre du sérum : 1/6.400 et 1/12.800.

Il est à noter, cependant, que toutes ces souches étaient à l'isolement, très peu mobiles, et qu'elles ont nécessité de nombreux repiquages sur gélose molle. Nous avons dû poursuivre ces repiquages pendant plusieurs mois avant de pouvoir déterminer l'antigène H.

111:B⁴:12. - Les 18 souches d'E. coli 111:B⁴:12 isolées à Paris avaient les mêmes propriétés générales que les précédentes, mais ne fermentaient ni le saccharose, ni l'adonite, ni le sorbose, ni l'inosite. Elles appartenaient toutes au type déjà décrit par KAUFFMANN et DUPONT (100). Elles produisaient toutes de l'indol.

Souches atypiques :

1) Quatre souches se distinguaient par le fait que, même au bout de 30 jours, elles ne fermentaient pas la dulcité (451, 442, 526 et 1233).

Toutes ces souches étaient rendues mobiles très rapidement (5 ou 6 passages sur gélose molle en tubes de Craigie suffisaient pour qu'elles envahissent le milieu en 24 ou 48 heures).

2) Deux autres souches avaient été identifiées comme E. coli 111:B⁴ par agglutination sur lame et l'étude des propriétés biochimiques nous les avait fait classer dans les 111:B⁴:12 :

elles ne fermentaient pas, en effet, le saccharose, l'adonite, le sorbose et l'inosite et même au bout de 30 jours (contrairement aux précédentes) ne fermentaient pas la salicine. Mais, malgré plusieurs repiquages sur gélose molle, ces souches se sont montrées absolument immobiles (448 et 441). Dans le but de savoir s'il nous était permis de classer ces souches dans le groupe 111:B4 (dont elles possèdent les caractères biochimiques) et de les considérer comme des variantes immobiles du type 111:B4:12, nous avons recherché, en préparant un sérum, si elles possédaient les antigènes du groupe.

Ce sérum a été préparé par inoculation au lapin d'un bouillon formolé de la souche (448). Nous avons fait 4 injections intraveineuses à 4 jours d'intervalle, le lapin a été saigné 10 jours après la dernière injection.

Ce sérum agglutinait les souches 448, 441, Stocke W (souche type du Centre International de Copenhague) vivantes (B) au titre de 1/400 et chauffées (O) au titre de 1/1.600.

Technique de saturation. - Nous avons ensuite saturé ce sérum (10 cm³ au 1/20) par la culture de 3 boîtes de Roux de la souche type Stocke W. Nous avons laissé cette suspension 2 heures à l'étuve puis 20 heures à + 4°. Après centrifugation, nous avons titré à nouveau ce sérum saturé vis-à-vis des souches Stocke W, 448 et 441 (vivantes et chauffées). Il ne restait plus d'agglutinines.

Pour éliminer l'éventualité de l'existence d'un autre antigène H, nous avons préparé des bouillons formolés de ces deux

souches et nous les avons titrés vis-à-vis de tous les sérums coli anti H en notre possession (1 à 22). Nous n'avons obtenu aucune agglutination. Inversement, nous avons titré le sérum 448 vis-à-vis d'une suspension H₁₂, nous demandant si, bien que ces souches soient immobiles, le sérum homologue ne possédait pas d'agglutinines H. Le résultat de ce titrage fut également négatif.

La seule conclusion possible était donc : ces souches bien qu'ayant les propriétés biochimiques et la réaction acide phénylpropionique des 111:B⁴:12 sont des variantes immobiles de ce groupe.

Nous avons retrouvé deux fois ce même type parmi les souches provenant de Lille.

3) Une souche isolée à Paris (122) avait été, lors de son isolement, classée dans le groupe E. coli 111:B⁴. Une étude plus approfondie de ses propriétés biochimiques et sérologiques nous l'a fait considérer comme une souche atypique, en effet :

- elle ne produisait pas d'indol, utilisait le citrate de Na et produisait de l'hydrogène sulfuré.

- les seuls sucres qu'elle ne fermentait pas, étaient : la dulcité, l'adonite et l'inosite.

- elle était très mobile, mais possédait un antigène H, autre que 1 à 22.

Pour confirmer que cette souche, qui possédait tous ces caractères anormaux appartenait au groupe 111:B⁴, nous avons saturé un sérum 111:B⁴, Stocke W (10 cc. au 1/10) par la récolte

de deux boîtes de Roux de notre souche. Alors qu'avant saturation, cette souche était agglutinée au titre 1/3.200 (O) 1/400 (K), après saturation il ne restait plus aucune agglutination.

Cette souche possédait donc bien les antigènes du groupe 111:B₄, mais un antigène H encore indéterminé, autre que 1 à 22 (111:B₄:?), et les propriétés biochimiques de *E. freundii*. Elle se rapproche d'une souche décrite par ORSKOV, SCHMID et VELAUDA-PILLAI (150).

2) Groupe 55:B₅. -

Trois types sérologiques et biochimiques ont été décrits jusqu'à maintenant : 55:B₅:6

55:B₅:2

55:B₅:7

A Paris, sur 19 *E. coli* 55:B₅, nous avons retrouvé 18 fois le type 55:B₅:6 et une seule fois le type 55:B₅:7.

Toutes les souches possédaient les propriétés générales déjà décrites.

Toutes produisaient l'indol.

La fermentation du maltose était variable (+ pour certaines souches, - pour d'autres). La fermentation de la dulcité, du saccharose et du sorbose était rapide, seuls l'adonite, le sorbitol, la salicine et l'inosite n'étaient pas fermentés.

La souche 55:B₅:7 différait des 55:B₅:6 par ses propriétés biochimiques particulières : elle fermentait rapidement le maltose, la dulcité, le saccharose, le sorbose et le sorbitol ;

seuls, l'adonite, la salicine et l'inosite n'étaient pas fermentés.

De même que les 111:B4:12 et contrairement aux 111:B4:2 isolés à Paris, toutes ces souches étaient très mobiles à l'isolement et nécessitaient peu de repiquages pour la détermination de l'antigène H.

Nouveau type : 55:B5:11.-

Cette souche (602 b) isolée à Paris possédait des propriétés biochimiques et un antigène H, non encore décrits pour le groupe 55:B5.

Elle ne fermentait pas la dulcité, le saccharose, le sorbose, la salicine et l'inosite.

Elle possédait l'antigène H, 11 qui avait été décrit jusqu'à maintenant uniquement dans le groupe 26:B6.

Comme toujours, pour pouvoir affirmer que cette souche possédait bien la formule 55:B5:11, nous avons fait des saturations, d'une part du sérum anti 55:B5, d'autre part du sérum anti H₁₁.

Cette souche était agglutinée avant saturation par les sérums 55:B5 et H₁₁ aux titres suivants : 1/12.800 (O), 1/400 (K), 1/25.600 (H₁₁).

Nous avons saturé le sérum 55:B5 (1064) par cette souche (602 b). Après saturation ce sérum n'agglutinait plus ni la souche 602 b, ni la souche 1064.

Nous avons également saturé le sérum H₁₁ par notre souche, la saturation a également été complète. Nous pouvions donc affirmer que cette souche possédait bien la formule 55:B5:11.

3) Groupe 26:B6.-

Les 13 souches d'E. coli 26:B6 isolées à Paris appartenaient toutes aux types déjà décrits par ORSKOV (149).

Six souches appartenaient au type 2, ne fermentaient pas l'adonite, la dulcité et l'inosite, la fermentation de la salicin était variable. Toutes les souches produisaient de l'indol et fermentaient rapidement le xylose, l'arabinose, le glucose, la mannite, le lactose, le saccharose, le sorbose, le tréhalose et le sorbitol. Toutes étaient mobiles et possédaient l'antigène H₁₁.

Cinq souches étaient immobiles, appartenaient au type 1 d'ORSKOV, fermentaient rapidement la dulcité, ne fermentaient ni l'adonite, ni l'inosite.

Deux souches présentaient les propriétés biochimiques du type 3 (la dulcité, l'adonite, l'inosite n'étaient pas fermentés), elles étaient immobiles et nous n'avons pas pu déterminer l'antigène H.

II. Souches provenant du Nord de la France

1) Groupe 111:B4.-

Trente-et-une souches d'E. coli 111:B4 ont été étudiées. Sur 31 souches, 29 ont été identifiées comme des E. coli 111:B4:2 typiques. La seule remarque que nous ferons, c'est qu'en général elles étaient beaucoup plus mobiles que les souches isolées dans les hôpitaux parisiens et nous verrons plus loin, qu'elles en diffèrent par leur type bactériophagique et leur sensibilité aux

antibiotiques.

Souches atypiques.-

Deux souches (211 et 143) présentaient les mêmes caractères que deux souches isolées que deux souches isolées à Paris (448 et 441).

Elles ne fermentaient pas, non plus que ces deux souches, le saccharose, l'adonite, le sorbose, la salicine et l'inosite et étaient immobiles.

Les saturations des sérums préparés avec ces souches nous ont donné les mêmes résultats que ceux précédemment rapportés pour les souches parisiennes.

2) Groupes 55:B5.-

Sur 14 souches étudiées, 10 présentaient les caractères biochimiques et sérologiques des E. coli 55:B5:6 décrits par KAUFFMANN et DUPONT (100).

Une souche appartenait au type 55:B5:7.

Types anormaux.-

Trois souches se comportaient, au point de vue biochimique, d'une façon anormale (246, 242, 153).

Pour une (153) nous avons pu identifier l'antigène H, cette souche agglutinait en effet au titre de 1/6.400, dans un sérum anti H₂. Elle différait au point de vue biochimique de la souche 55:B5:2, type, envoyée par KAUFFMANN ; contrairement à celle-ci, elle fermentait rapidement la salicine.

La souche numérotée par nous (242) possédait les propriétés

biochimiques du 55:B5:2 (KAUFFMANN) et était très mobile, mais n'était agglutinée par aucun des sérums anti H que nous utilisons pour nos titrages courants, à savoir : 2, 6, 7, 11, 12.

Afin de pouvoir compléter l'identification de cette souche, nous l'avons titrée vis-à-vis de tous les sérums coli anti H en notre possession (1 à 22). Bien que très mobile, notre souche n'était agglutinée par aucun de ces sérums. Cette souche possède donc un antigène H autre que ceux numérotés de 1 à 22.

La souche (246) possédait l'antigène H₁₂ et les propriétés biochimiques du 111:B4:12 typique. Nous reparlerons plus loin de cette souche.

Groupe 26:B6.-

Des 4 souches d'E. coli 26:B6 que nous avons étudiées provenant de la région de Lille :

1 était mobile, appartenait au type biochimique 2 d'ORSKOV et possédait l'antigène H₁₁.

3 étaient immobiles et appartenaient au type biochimique 1 d'ORSKOV.

III. Souches d'Autriche (Vienne)

Groupe 111:B4.-

111:B4:2.- 32 souches ont été identifiées comme 111:B4:2, elles appartenaient au type décrit par KAUFFMANN et DUPONT (100).

Comme les souches isolées à Paris et contrairement à celles de Lille, elles étaient très peu mobiles. Et nous avons été

obli-

obligée, pour déterminer l'antigène H de repiquer ces souches pendant plusieurs mois.

111:B4:12. - 9 souches appartenaient au type 111:B4:12.

5 possédaient les caractères biochimiques de ce type (le saccharose, l'adonite, le sorbose, l'inosite n'étaient pas fermentés) et 4 ne fermentaient pas la dulcité, le saccharose, l'adonite, le sorbose et l'inosite.

2) Groupe 55:B5. -

Un E. coli 55:B5:6 typique.

21 E. coli 55:B5:7 typiques également.

IV. Souches de Copenhague

1) Groupe 111:B4. -

111:B4:2. - 8 souches typiques, très mobiles dont 3 ne produisaient pas d'indol.

2) Groupe 55:B5. -

111 souches dont 5 ont été déterminées comme 55:B5:6.

2 comme 55:B5:2

3 étaient immobiles : 2 possédaient les caractères biochimiques du groupe 55:B5 (maltose variable, adonite, sorbite, salicine, inosite n'étaient pas fermentés), la 3e souche possédait des caractères biochimiques particuliers (seules l'adonite et l'inosite n'étaient pas fermentés).

1 était un 55:B5:7.

3) Groupe 26:B6.-

13 souches ont été identifiées dont 5 appartenait au type biochimique 2 d'ORSKOV (149) et étaient mobiles (H_{11}) et dont 7 étaient immobiles et appartenait au type 1 d'ORSKOV.

Souche atypique.-

Une souche particulière le n° 590 possédait une uréase. Nous avons pensé au début à une contamination, mais après isolement de cette souche sur 10 colonies examinées au point de vue hydrolyse de l'urée, 10 possédaient cette propriété et avaient les mêmes propriétés biochimiques que les 26:B6:11. Il s'agissait donc bien d'un 26:B6:11, capable d'hydrolyser l'urée.

V. Souches d'Italie (Palerme)

Nous avons étudié 11 souches du groupe 111:B⁴. Toutes possédaient des propriétés biochimiques particulières, seules l'adonite, la salicine et l'inosite n'étaient pas fermentées, et 10 d'entre elles possédaient un antigène H non encore décrit pour les 111:B⁴, l'antigène H_{21} , une seule était immobile.

Ces souches nous paraissant anormales, nous avons fait des saturations d'une part des agglutinines O et K, d'autre part des agglutinines H.

Saturation des agglutinines H.- Nous avons saturé le sérum anti H_{21} (10 cc. du sérum dilué à 1/20) par notre souche (récolte de

4 boîtes de Roux), après séjour de 2 heures à l'étuve et centrifugation nous avons titré à nouveau ce sérum saturé : il ne possédait plus d'agglutinines H, alors qu'avant saturation il agglutinait nos souches au 1/25.600.

Saturation des agglutinines O et K. - Nous avons de la même façon saturé un sérum 111:B⁴; préparé avec la souche type Stocke W (10 cc. au 1/20) par la culture de 3 boîtes de Roux de chacune de ces souches. Après séjour de 2 heures à l'étuve, puis 20 heures à + 4°, nous avons centrifugé et titré à nouveau le sérum ainsi saturé. Alors qu'avant saturation, le sérum agglutinait au titre de 1/3.200, les suspensions vivantes et chauffées, après saturation il n'y avait plus aucune agglutinine.

Les souches appartenaient bien au groupe 111:B⁴ et constituaient un nouveau type d'E. coli : 111:B⁴:21.

VI. Souches du Canada (Chicoutimi)

5 souches étudiées appartenaient au type 55:B⁵:6 et avaient les caractères biochimiques typiques.

1 souche appartenait au groupe 111:B⁴:12 mais ne fermentait pas la dulcité, le saccharose, l'adonite, le sorbose et l'inosite.

VII. Souches d'Angleterre (Londres)

11 souches nous avaient été transmises comme appartenant au groupe 55:B⁵.

Après une étude biochimique et sérologique complète de ces souches, 1 seule nous a donné les caractères des 55:B⁵:6.

Souches atypiques.-

Les 10 autres souches se comportaient de façon identique au point de vue biochimique (la dulcité, l'adonite, le sorbose et l'inosite, seuls n'étaient pas fermentés) et elles possédaient cependant l'antigène H₂. Le titrage quantitatif nous a donné des résultats identiques pour toutes ces souches : elles étaient agglutinées au titre du sérum 1/3200, 1/6400.

Ces 10 souches qui, avant saturation, étaient agglutinées par le sérum 55:B5 au titre de 1/1600 (souche vivante) et 1/19.200 (souche chauffée) après saturation (10 cc. au 1/20 du sérum 55 par la récolte de 3 boîtes de Roux chauffées) n'étaient plus agglutinées. Ceci confirmait donc bien qu'elles appartenaient au groupe 55:B5, et qu'elles constituaient un type biochimique nouveau d'E. coli 55:B~~5~~:2.

VIII. Souches d'Angleterre (Birmingham)

8 souches ont été examinées, elles appartenaient au groupe 55:B5.

4 possédaient l'antigène H₆ et avaient des propriétés biochimiques typiques.

Souches atypiques.-

4 possédaient l'antigène H₂ et différaient du type biochimique déjà décrit. Elles fermentaient, en effet, rapidement le saccharose et la salicine (contrairement aux 55:B5:2 isolés jusqu'à maintenant). Elles ne fermentaient pas la dulcité, l'adonite le sorbose et l'

le sorbose et l'inosite.

Toutes ces souches d'Angleterre (Londres et Birmingham) de mêmes caractères biochimiques et sérologiques appartenaient à un type bactériophagique différent des types trouvés pour les souches 55:B5 précédemment isolées. Elles s'en distinguaient également par leur sensibilité plus faible aux antibiotiques.

IX. Souches d'Angleterre (Aberdeen)

Deux souches ont été identifiées : - un E. coli 111:B4:12 atypique ne fermentant pas la dulcité, le saccharose, l'adonite, le sorbose et l'inosite.

- un E. coli 55:B5 dont les propriétés biochimiques étaient les suivantes : il ne fermentait pas la dulcité, l'adonite, l'inosite et possédait un antigène H non encore décrit pour les E. coli 55:B5, H₂₁.

Pour affirmer que cette souche appartenait au groupe 55:B5, nous avons saturé un sérum type (1064) par notre souche. La saturation a été complète. .

Le titrage quantitatif des antigènes H, nous a donné un titre de 1/12.800 vis-à-vis du sérum anti H₂₁ et de 1/800 vis-à-vis du sérum anti H₁₁. Pour pouvoir déterminer avec certitude l'antigène H de ce nouveau type, nous avons saturé d'une part le sérum anti H₂₁ et d'autre part le sérum anti H₁₁ par notre souche (644). Notre souche a saturé le sérum anti H₂₁ et n'a pas saturé le H₁₁. Cette agglutination dans le sérum 11 n'était qu'une coagglutination et notre souche possède l'antigène H₂₁.

X. Souches d'Allemagne (Hambourg)

5 souches appartenait au type 111:B⁴:12 :

2 possédaient les caractères biochimiques typiques (le saccharose, l'adonite, le sorbose, l'inosite n'étaient pas fermentés).

3 ne fermentaient pas la dulcité, le saccharose, l'adonite, le sorbose et l'inosite.

L'antigène H₁₂ put être déterminé facilement pour toutes.

XI. Souches anormales

Nous pensons qu'il est intéressant de terminer notre étude biochimique et sérologique par la description de trois souches pour lesquelles une erreur de diagnostic a été commise lors de l'identification sérologique rapide. Deux de ces souches ont été isolées à Paris (70-95), la troisième nous a été transmise par R. BUTTIAUX (246) Lille).

Les 3 souches après agglutination sur lames et titrages quantitatifs des antigènes O et K avaient été identifiées comme E. coli 55:B5. En effet elles étaient agglutinées sur lames par le sérum anti55:B5. Les agglutinats étaient cependant plus fins que ceux observés habituellement, et les titrages quantitatifs de ces souches nous avaient donné des titres plus faibles que la majorité des E. coli 55:B5. Toutes les trois possédaient des propriétés biochimiques analogues, comparables à celles du type 111:B⁴:12 (seuls le saccharose, l'adonite, le sorbose et l'inosite n'étaient pas fermentés), de plus elles étaient agglutinées

par le sérum anti H₁₂ au titre de 1/6.400, alors que cet antigène n'a jusqu'à présent jamais été signalé dans le groupe 55:B5. Ces souches possédaient donc des propriétés biochimiques et sérologiques anormales pour des 55:B5. C'est pourquoi nous avons préparé un sérum, suivant la technique précédemment décrite.

Alors qu'à l'isolement ces souches étaient agglutinées par le sérum 55:B5, au titre K de 1/100 et O de 1/800 ; le sérum préparé avec l'une de ces souches plusieurs mois après l'isolement n'agglutinait plus les suspensions chauffées et vivantes des souches types Stocke W (111:B4), 1064 (55:B5), alors qu'il agglutinait encore les suspensions chauffées de ces trois souches au titre de 1/1600 et de 1/800 les suspensions vivantes.

Nous avons inversement saturé un sérum 55:B5 par notre souche (246). Alors que le sérum 55 ainsi saturé n'agglutinait plus la souche (246), le titre vis-à-vis de la souche 55:B5 (1064) vivante et chauffée avait à peine baissé.

Ces 3 souches ne saturant pas le sérum 55:B5 ne pouvaient donc pas être identifiées comme des E. coli de ce groupe, ainsi que nous l'avait fait présumer un diagnostic sérologique rapide.

Nous devons signaler que les deux souches parisiennes ont été isolées à la même date chez deux enfants atteints de gastro-entérite, hospitalisés dans le même service.

COMPORTEMENT DES E. COLI SUR MILIEU GELOSE A L'ACIDE PHENYL-PROPIONIQUE

Nous avons examiné toutes nos souches (1248) sur le milieu gélosé à l'acide phényl-propionique. Cette étude nous a permis d'établir une classification intéressante qui confirme et complète les résultats obtenus sur un petit nombre de souches par

d'ALESSANDRO et COMES (6).

Groupe 111:B4.-

846 souches ont été étudiées.

Tous les E. coli 111:B4:2, quelle que soit leur origine, donnent une réaction acide phényl-propionique positive (PP+).

Tous les 111:B4:12 donnant une réaction acide phényl-propionique négative (PP-). De même que les 111:B4:21 transmis par d'ALESSANDRO.

Les 5 souches possédant les mêmes propriétés biochimiques que les 111:B4:12, mais qui étaient immobiles, donnent une réaction phényl-propionique négative (PP-) comme les 111:B4:12.

Groupe 55:B5.-

305 souches ont été étudiées.

Les E. coli 55:B5, quels que soient leur antigène H et leur origine, donnent une réaction à l'acide phényl-propionique négative (PP-), sauf les 55:B5:2 provenant d'Angleterre : ces dernières souches avaient des propriétés biochimiques anormales et étaient les seules 55:B5 à donner une réaction à l'acide phényl-propionique positive (PP+).

Groupe 26:B6.-

97 souches ont été étudiées.

Tous les E. coli 26:B6 donnent une réaction acide phényl-propionique négative (PP-), il n'y a aucune différence entre les souches mobiles et immobiles.

CONCLUSION. -

Nous rassemblons dans un tableau, pour chacun des trois groupes d'E. coli, les résultats globaux que nous a donnés l'étude antigénique (O, K, H) et biochimique de 350 souches de provenance très variée; dans chaque tableau seront mis en évidence les types classiques, atypiques et nouveaux. (Tableaux I, II, III pages 83, 84, 85).

I.- Sur 228 souches d'E. coli 111:B⁴ étudiées, nous avons trouvé:

1) E. coli 111:B⁴ (PP+) 183 fois

- (- 180 fois des souches possédant les caractères décrits par KAUFFMANN et DUPONT (100)
- (- 3 fois des souches mobiles atypiques ne produisant pas d'indol. (provenant du Danemark).

2) E. coli 111:B⁴:12 (PP-) 37 fois

- (- 19 fois des souches typiques (KAUFFMANN et DUPONT)
- (- 13 fois des souches atypiques (qui diffèrent du type précédent par le caractère dulcité -).
- (- 5 fois des E. coli 111:B⁴ immobiles qui possèdent les caractères biochimiques des 111:B⁴:12 sauf le pouvoir de fermenter la salicine.

3) E. coli 111:B⁴:21 (PP-) 10 fois.

Ces souches constituent un nouveau type, non encore décrit. Elles proviennent toutes d'Italie (Palerme), ne fermentent ni l'adonite, ni l'inosite. La fermentation de la mannite et de la salicine est variable.

4) E. coli 111:B4:? - Une souche qui fut isolée à Paris.

Elle ne fermente pas la dulcité, l'adonite, l'inosite, ne produit pas d'indol, utilise le citrate, produit de l'hydrogène sulfuré et possède un antigène H non identifié autre que 1 à 22.

II.- Sur 90 souches d'E. coli 55:B5 étudiées, nous avons trouvé :

1) E. coli 55:B5:6.- 44 fois des souches typiques (KAUFFMANN et DUPONT) (PP-).

2) E. coli 55:B5:7.- 24 fois (PP-).

3) E. coli 55:B5:2.- 16 fois

- { - 2 fois le type dulcité +, salicine - (PP-)
- { - 14 fois des souches dulcité -, salicine + (PP+).
- { Ces 14 souches avaient toutes la même origine,
- { elles provenaient d'Angleterre. Nous n'avons ja-
- { mais trouvé ce type en France.

4) E. coli 55:B5:?

- { - 3 souches (PP-) provenant du Danemark.
- { - 1 souche (PP-) provenant de Lille, très mobile
- { possédant un antigène H autre que ceux de 1 à 22.

5) E. coli 55:B5:11 (PP-) 1 fois, 1 souche isolée à Paris.

6) E. coli 55:B5:21 (PP-) 1 souche transmise par SMITH.

III.- Sur 31 souches d'E. coli 26:B6 (toutes PP-) nous avons trouvé :

1) 26:B6:11

- { - 12 fois le type 2 d'ORSKOV (149)
- { - 1 fois une souche atypique urée +

2) 26:B6 immobiles

- { - 15 fois le type 1 d'ORSKOV
- { - 3 fois le type 3 d'ORSKOV

En France le nombre de E. coli 111:B4 isolés des selles de nourrissons est beaucoup plus élevé, que celui des E. coli 55:B5; le type 26:B6 est le plus rare.

Les antigènes flagellaires H₂ pour le groupe 111:B4 et H₆ pour le groupe 55:B5 sont les plus courants. Ces deux types ont été souvent isolés au cours d'épidémies. Par contre nous n'avons jamais isolé E. coli 26:B6 au cours d'épidémies, mais uniquement dans des cas sporadiques.

TABLEAU I
Caractères des souches du groupe 111:B4

Formule antigénique	111:B4:2		111:B4:12		111:B4 immobile	111:B4:21	111:B4:7
Types	I	II	III	IV	V	VI	VII
Urée	-	-	-	-	-	-	-
Indol	+	-	+	+	+	+	-
Xylose	+1	+1	+1	+1	+1	+1	+1
Arabinose	+1	+1	+1	+1	+1	+1	+1
Glucose	+1 G	+1 G	+1 G	+1 G	+1 G	+1 G	+ 1 G
Mannite	+1	+1	+1	+1	+1	X	+1
Dulcité	+2-7	+2-7	+2-4	-30	+2-5	+2	-30
Lactose	+1	+1	+1	+1	+1	+1	+1
Maltose	+1	+1	+1	+1	+2	+1	+1
Saccharose	+2-5	+2-5	-30	-30	-30	+1	+1
d-tartrate	-	-	-	-	-	-	-
Adonite	-30	-30	-30	-30	-30	-30	-30
Sorbose	-30	-30	-30	-30	-30	+1	+1
Tréhalose	+1	+1	+1	+1	+1	+1	+1
Sorbitol	+2	+2	+1	+1	+2	+1	+1
Salicine	+2-7	+2	+2	+2	-30	X	+3
Inosite	-30	-30	-30	-30	-30	-30	-30
Gélose au plomb	-	-	-	-	-	-	+
Gélatine	-	-	-	-	-	-	-
Citrate	-	-	-	-	-	-	+
V.P.	-	-	-	-	-	-	-
R.M.	+	+	+	+	+	+	+
Stern-Glycérol	-	-	-	-	-	-	-
P.P.	+	+	-	-	-	-	-
Nombre de souches	180	3	19	13	5	10	1

TABLEAU III
Caractères des souches du groupe 26:B6

Formule antigénique	26:B6:11		26:B6 immobile	26:B6:?
Type biochimique	Type 2 d'Orskov	atypique	Type 1 d'Orskov	Type 3 d'Orskov
Urée	-	+	-	-
Indol	+	+	+	+
Xylose	+ 1	+ 1	+ 1	+ 1
Arabinose	+ 1	+ 1	+ 1	+ 1
Glucose	+ 1 G	+ 1 G	+ 1 G	+ 1 G
Mannite	+ 1	+ 1	+ 1	+ 1
Dulcité	- 30	- 30	+ 2 ⁻⁴	- 30
Lactose	+ 1	+ 1	+ 1	+ 1
Maltose	+ 1	+ 1	+ 1	+ 1
Saccharose	+ 1	+ 1	+ 2	+ 2
d-tartrate	-	-	-	-
adonite	- 30	- 30	- 30	- 30
Sorbose	+ 1	+ 1	+ 1	+ 1
Tréhalose	+ 1	+ 1	+ 1	+ 1
Sorbitol	+ 1	+ 1	+ 1	+ 1
Salicine	X	+ 5	+ 2	+ 2
Inosite	- 30	- 30	- 30	- 30
Gélose au plomb	-	-	-	-
Gélatine	-	-	-	-
Citrate	-	-	-	-
V.P.	-	-	-	-
R.M.	+	+	+	+
Stern-glycérol	-	-	-	-
P.P.	-	-	-	-
Nombre des souches	12	1	15	3

CHAPITRE II

SENSIBILITE "IN VITRO" AUX SUBSTANCES ANTIBIOTIQUES ET AUX SULFAMIDES

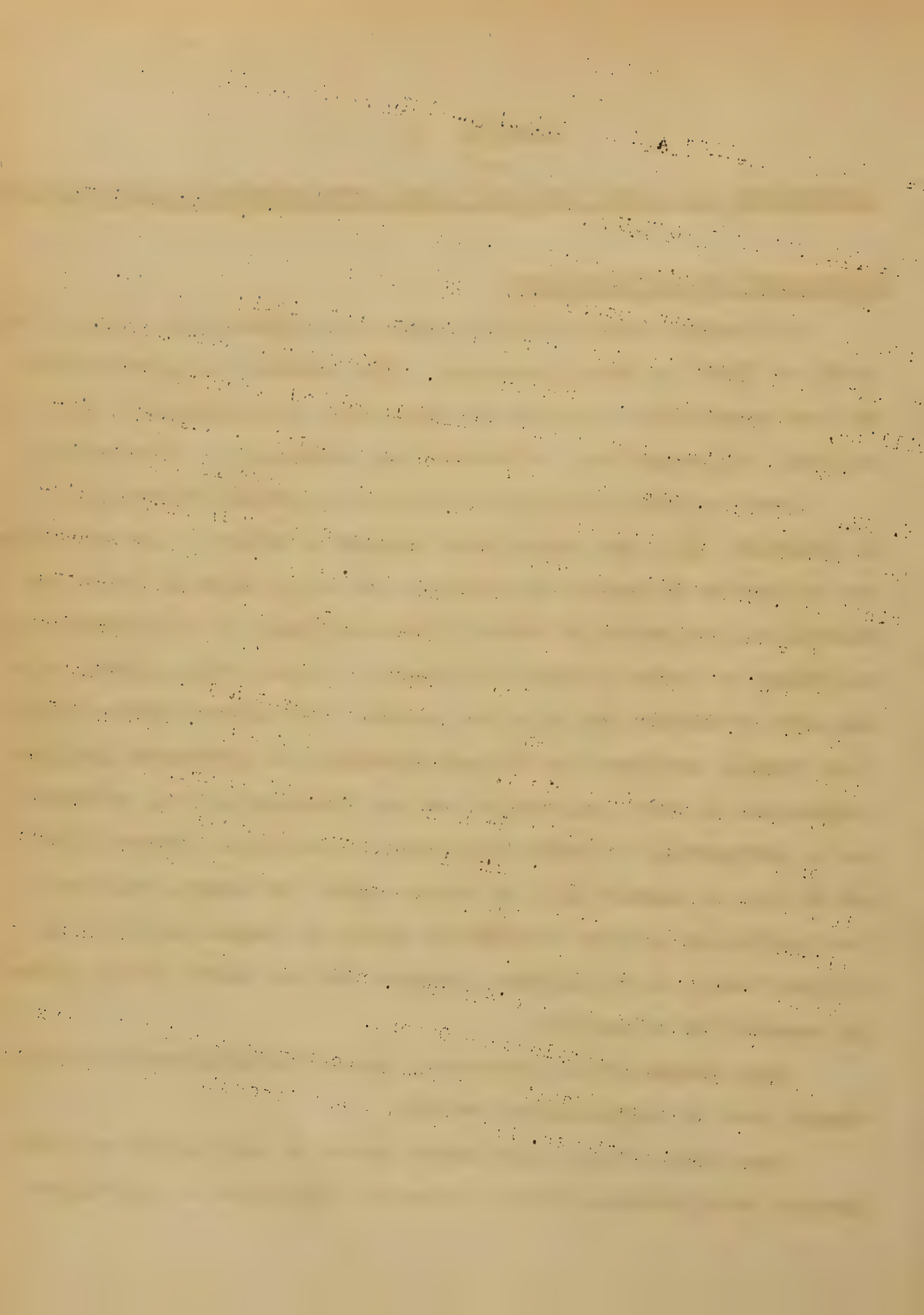
I. SENSIBILITE AUX ANTIBIOTIQUES.-

Nous avons ensuite étudié toutes les souches d'E. coli 111:B⁴, 55:B⁵ et 26:B⁶ en notre possession (1248 souches) au point de vue de leur sensibilité in vitro aux différents antibiotiques : pénicilline, chloromycétine, streptomycine, auréomycine, terramycine.

Pour ce faire, nous avons utilisé la méthode décrite par Y. CHABBERT (37), que nous allons exposer en détail : une anse d'une culture de 18 heures en bouillon, est diluée dans 10 cm³ d'eau distillée. Une goutte de cette dilution déposée sur la surface d'une gélose en boîte de Petri est étalée à l'aide d'une pipette cou-dée afin d'obtenir des colonies isolées en 24 heures. Cette goutte bien étalée, on place les disques imprégnés de différents antibiotiques sur la boîte ensemencée, en les disposant à 1 cm. environ de la périphérie. On porte les boîtes renversées à l'étuve à 37° et on fait la lecture 20 à 24 heures après. On mesure, pour cela, le diamètre de la zone d'inhibition autour de chaque pastille. Le chiffre trouvé en millimètres, reporté sur une courbe étalon donne la sensibilité en mcg/cm³.

Pour chaque série d'épreuves, nous avons ensemencé une boîte témoin avec le staphylocoque Oxford.

Nous avons établi pour chaque souche sa sensibilité aux différents antibiotiques. Mais il nous est impossible de les rappor-



ter en détail, nous ne donnerons ici que les résultats globaux, en tenant compte cependant des différentes provenances des souches.

Pour l'établissement de nos résultats, nous nous sommes basée sur le schéma suivant, établi d'après les conseils de Y. CHABBERT, et où les chiffres correspondent aux mcg/cm³ :

1) Souches très sensibles : ce sont des souches facilement accessibles aux traitements habituels. Le taux de sensibilité est très inférieur aux concentrations humorales : streptomycine < 3, auréomycine < 1,5, chloramphénicol < 6, terramycine < 1,5.

2) souches sensibles : ce sont les souches se situant à la limite des traitements habituels. Le taux de sensibilité est au niveau des concentrations humorales : streptomycine de 3 à 10, auréomycine de 1,5 à 8, chloramphénicol de 6 à 15 et terramycine de 1,5 à 8.

3) Souches "limites". Ce sont les souches échappant au traitement habituel par voie générale. Elles peuvent cependant être atteintes dans certains cas (traitements locaux, affections urinaires ou intestinales) : streptomycine de 10 à 100, auréomycine de 8 à 100, chloramphénicol de 15 à 100, terramycine de 8 à 100.

4) Souches résistantes : > 100.

Il nous a semblé intéressant de rapporter de deux façons différentes nos résultats.

Dans le premier cas (I) les souches "limites" sont considérées comme résistantes.

Dans le deuxième cas (II) les souches "limites" sont considérées comme sensibles.

Résultats. - (Tableaux IV, V, VI, pages 92, 93, 94).

Dans les tableaux donnés ci-contre, nous n'avons pas mentionné la pénicilline, puisque toutes les souches d'E. coli isolées de gastro-entérite (111:B4, 55:B5, 26:B6) se sont montrées résistantes à cet antibiotique.

En général les E. coli 26:B6 constituent le groupe le plus sensible aux antibiotiques ; puis viennent les E. coli 55:B5 qui, eux-mêmes, sont beaucoup plus sensibles que les 111:B4.

Groupe 111:B4. - Pour les E. coli 111:B4, les groupes les plus importants sont constitués par :

1) les souches sensibles à tous les antibiotiques utilisés : chloramphénicol, streptomycine, terramycine et auréomycine (SSSS). Ce sont surtout des souches provenant de l'étranger : Italie, Israël, Suisse, Danemark, Allemagne, et un petit nombre de souches anglaises, françaises, américaines et autrichiennes.

2) les souches sensibles au chloramphénicol, à la terramycine, à l'auréomycine, mais résistantes à la streptomycine (SRSS).

C'est le groupe de beaucoup le plus important pour les souches anglaises, françaises, américaines et autrichiennes. Nous citerons quelques chiffres pour illustrer cette affirmation : plus de la moitié des souches anglaises sont résistantes à la streptomycine. Sur un total de 447 souches françaises 273 sont résistantes à la streptomycine.

3) Enfin le dernier groupe comprenant les souches totalement résistantes (RRRR) constituées surtout par des souches françaises et quelques souches américaines.

Toutes les souches françaises résistantes ont été isolées dans un hôpital parisien et dans ce même hôpital, dans deux services différents. Elles n'ont été retrouvées qu'exceptionnellement dans d'autres hôpitaux.

En France où la proportion d'E. coli du groupe 111:B₄ résistant à la streptomycine in vitro est beaucoup plus élevée que pour les autres pays, nous avons pu noter deux faits intéressants: d'une part toutes les souches 111:B₄:12 sont sensibles à la streptomycine, et les souches résistantes à cet antibiotique appartiennent uniquement au type 111:B₄:2.

D'autre part, toutes les souches résistantes aux antibiotiques appartiennent également au type sérologique 111:B₄:2.

Entre ces 3 principaux groupes, tous les types intermédiaires ont été retrouvés. Nous les avons mentionnés dans le tableau, mais ces types intermédiaires n'étant constitués que par un très petit nombre de souches n'ont qu'une valeur statistique limitée.

Groupe 55:B₅. - Pour les E. coli, 55:B₅, nous retrouvons les 3 groupes :

1) souches sensibles aux quatre antibiotiques (SSSS). Ce groupe comprend les souches provenant de France, Suisse, Israël, Danemark, U.S.A. et Autriche, un peu plus de la moitié des souches d'Angleterre, un petit nombre de souches canadiennes et allemandes.

Sur 68 souches françaises, 61 étaient sensibles aux quatre antibiotiques.

2) souches sensibles au chloramphénicol, à la terramycine et à l'auréomycine, mais résistantes à la streptomycine (SRSS).

Ce groupe est constitué surtout par les souches provenant du Canada, d'Allemagne et d'Italie.

3) le groupe des souches résistantes à tous les antibiotiques (RRRR) constitué uniquement par des souches anglaises.

Dans ce groupe de souches résistantes entrent toutes les souches 55:B5:H₂ que nous avons déjà signalées pour leurs propriétés biochimiques anormales et pour leur réaction acide phénylpropionique positive.

De même que pour les E. coli 111:B4, entre ces 3 groupes principaux, nous pouvons retrouver tous les types intermédiaires constitués par un très petit nombre de souches.

Groupe 26:B6. - Pour les E. coli 26:B6, 2 groupes principaux :

1) Souches sensibles à tous les antibiotiques (SSSS) comprenant les souches isolées en France, Suisse, Italie, U.S.A., Allemagne, et Autriche.

2) Souches sensibles au chloramphénicol, à la terramycine et à l'auréomycine, mais résistantes à la streptomycine (SRSS), ce sont les souches provenant du Danemark.

CONCLUSION. -

Pour la France, tous les E. coli 26:B6, 55:B5 et 111:B4:12 sont sensibles au chloramphenicol, à la streptomycine, à la terramycine et à l'auréomycine. Par contre beaucoup d'E. coli 111:B4:2 sont résistants à la streptomycine et un nombre assez important de souches 111:B4:2 est totalement résistant aux principaux an-

tibiotiques utilisés dans notre travail.

Nous insisterons :

1) sur les grandes variations que nous avons pu observer suivant l'origine géographique. Les exemples les plus frappants nous sont fournis par les souches totalement résistantes : celles du groupe 111:B4:2 ayant cette propriété comprennent uniquement des souches isolées à Paris, et qui, de plus, proviennent toutes du même hôpital.

Les souches du groupe 55:B5 totalement résistantes, proviennent uniquement d'Angleterre (55:B5:2, PP+).

Les souches du groupe 26:B6 résistantes à la streptomycine, proviennent toutes du Danemark.

2) sur la constance des sensibilités pour une souche donnée: isolée à plusieurs reprises et de prélèvements différents (selles, gorge) chez un même malade, sa sensibilité ne variera pratiquement pas : si elle est résistante, elle le demeurera. Inversement, si elle est sensible, elle conservera le même taux de sensibilité que la souche originelle, malgré le traitement par les antibiotiques.

3) Enfin sur le fait qu'une sensibilité identique a été observée pour toutes les souches isolées au cours d'une même épidémie.

II.-SENSIBILITE AUX SULFAMIDES.-

Les 350 souches dont nous avons étudié la structure antigénique et les caractères fermentatifs ont été examinées au point de vue de la sensibilité "in vitro" aux sulfamides.

TABLEAU IV
Etude de la sensibilité aux substances antibiotiques des souches
du groupe 111:B4 (846 souches)

	Chloromycétine	Streptomycine	Terramycine	Auréomycine	Allemagne	Angleterre	Autriche	Canada	Danemark	Israël	Italie	Lille	Origines diverses	Paris	Suisse	U.S.A.
I	S	S	S	S	8	24	23	1	7	21	16	3	4	15	7	16
II					17	43	27	1	7	24	18	5	7	31	7	21
I	S	R	S	S	4	60	32			8	1	103	4	104	1	22
II					5	66	68			9	1	119	6	154	1	33
I	R	R	R	R		4	1							145		21
II						1								60		
I	R	S	S	S		3								2		
II						22										
I	R	R	S	S		1	1					1		9		1
II														63		12
I	R	R	S	R		1	2					1		11		2
II							1							4		
I	R	R	R	S										5		
II														1		4
I	S	R	R	R		1						1		7		2
II														11		
I	R	S	R	R		20										
II	S	R	S	R	1	4	31			1	1	14	2	13		1
I	S	S	S	R	9	7	5			1	1		3	10		3
II	R	S	S	R		5								1		1
I	S	S	R	S												1
II	S	S	R	R						2						
I	S	R	R	S			1					1		2		
	Nombre de souches				22	130	96	1	7	33	19	124	13	324	8	70

TABLEAU V
Etude de la sensibilité aux substances antibiotiques
des souches du Groupe 55:B5 (305 souches)

	Chloro.	Strepto.	Terra.	Auréo.		Allemagne	Angle- terre	Autriche	Canada	Danemark	Israël	Italie	Lille	Origines diverses	Paris	Suisse	U.S.A.
I	S	S	S	S	1	5	64	21	3		10	3	20	3	30	3	13
II						6	68	32	3	1	11	3	26	3	35	3	14
I	S	R	S	S		20	7	11	15			11	4		1		1
II						20	8	11	15			11	4		1		1
I							1										
II	R	R	S	S			25										
I	S	S	S	R			4	8		1			6		2		1
II													2				
II	R	R	S	R			3										
I	S	S	R	S				2			1						
I	S	S	R	R		1							1		2		
I	R	S	S	R											1		
I	R	R	R	R			28										
	Nombre de souches					26	104	43	18	1	11	14	32	3	36	3	15

La formule du milieu utilisé pour cette détermination est la suivante :

pH 7,4	(	Phosphate disodique	2 grs
	(	Chlorure de sodium	3 grs
	(	Glucose	1 gr.
	(	Gélose	15 grs
	(	Macération de viande	1 litre

Le milieu, réparti en tubes, est fondu et ramené à 45° ; on y ajoute alors le contenu d'une ampoule de 2,5 cm³ d'une solution à 20 ‰ de globules rouges hémolysés de cheval. On mélange et coule en boîtes de Petri.

La technique est ensuite la même que celle décrite pour les antibiotiques : 1 goutte de la dilution (1 goutte d'une culture en bouillon de 18 heures diluée dans 10 cm³ d'eau distillée) est étalée à la surface du milieu coulé en boîtes de Petri avec une pipette Pasteur coudée. Les quatre disques imprégnés de sulfamides placés à 1 cm. environ de la périphérie, on porte les boîtes à l'étuve à 37° et on fait la lecture 20 à 24 h. après. On mesure pour cela, le diamètre de la zone d'inhibition autour de chaque disque.

Les quatre disques correspondent aux sulfamides suivants :

- A - p. amino-phényl-sulfamide (1162 F) Septoplax
- B - p. amino-phényl-sulfamidothiazol (2090 RP) Thiazomide
- C - p. amino-phényl-sulfamido-méthyl-thiodiazole (Rufol)
- D - p. amino-phényl-sulfamido-pyrimidine (2616 RP) Adiazine

Pour ce test (qui ne permet d'apprécier que la sensibilité d'une souche aux sulfamides en général) les souches peuvent être divisées en :

- 1) souches très sensibles (zones d'inhibition supérieures à 35 mm.)
- 2) souches sensibles (zones d'inhibition comprises entre 20 mm. et 30 mm.)
- 3) souches peu sensibles (zones d'inhibition inférieures à 20 mm.)
- 4) souches résistantes (absence de zones d'inhibition).

Groupe 111:B⁴.-

1) 111:B⁴:2.- Les sensibilités sont variables suivant l'origine des souches : sur un total de 114 souches françaises étudiées, 45 étaient sensibles, 55 peu sensibles et le reste s'est montré totalement résistant.

Toutes les souches autrichiennes du types 111:B⁴:2 étaient résistantes.

Pour les autres pays (Allemagne, Angleterre) au contraire, ce type était très sensible "in vitro" aux sulfamides.

2) Tous les autres 111:B⁴ (H₁₂, H₁₁, H₂₁ et H?), quelle que soit leur origine, étaient sensibles aux sulfamides.

Groupe 55:B⁵.-

Les 55:B⁵ étudiés étaient tous sensibles, excepté les 55:B⁵:2, PP+, déjà trouvés résistants aux antibiotiques.

Deux souches, dont l'antigène H n'a pu être déterminé, étaient également résistantes.

Groupe 26:B6.-

Tous les E. coli 26:B6, mobiles ou immobiles, et quelle que soit leur origine, étaient sensibles "in vitro" aux sulfamides.

Etant donné la grande homogénéité des sensibilités ou des résistances aux sulfamides des 350 souches étudiées, nous ne mentionnerons ces caractères que dans le tableau général de la discussion. (Tableaux VII, VIII, IX, pages 101, 102, 103).

Ces études de sensibilité "in vitro" aux antibiotiques et aux sulfamides doivent théoriquement permettre une orientation de la thérapeutique. Mais seule, une étude clinique effectuée, parallèlement aux recherches de laboratoire, permettra de juger de la valeur thérapeutique des "antibiotiques de choix" déterminés "in vitro".

CHAPITRE III

DISCUSSION

Nous terminerons notre étude en essayant de dégager les relations qui peuvent exister entre les différentes propriétés biochimiques, sérologiques, le comportement sur gélose à l'acide phényl-propionique, la sensibilité "in vitro" aux sulfamides et aux antibiotiques, pour les 350 souches d'E. coli isolées de gastro-entérites infantiles que nous avons examinées.

Nous dresserons pour cela, pour chaque groupe, un tableau général où tous ces caractères seront rassemblés. Nous signalerons également, sur ces tableaux les différents types bactériophagiques que P. NICOLLE (144-145-120) a pu établir. (Tableaux VII, VIII, IX, pages

Nous rappelons que la méthode de lysotypie consiste à faire agir sur une souche microbienne, cultivée sur gélose en boîte de Petri, diverses préparations de bactériophages qui, suivant les souches, provoquent ou non une lyse. Aux divers schémas de sensibilité correspondent les "types bactériophagiques".

Relations entre les caractères biochimiques, sérologiques des souches et leur sensibilité aux bactériophages.-

Des concordances intéressantes peuvent exister entre les caractères biochimiques, sérologiques et les sensibilités des souches aux différents phages. C'est ainsi que pour le groupe

111:B4, le mieux étudié, à chaque type sérologique et biochimique correspond un type phagique particulier.

Les E. coli 55:B5:7 appartiennent au type Weiler, qu'on ne retrouve pas parmi les autres souches du groupe 55:B5.

Relations entre les propriétés biochimiques, sérologiques et l'origine géographique des souches.-

Parmi les E. coli de gastro-entérites infantiles antérieurement décrits par KAUFFMANN et DUPONT, nous avons surtout trouvé les types 111:B4:2 et 55:B5:6. Les autres types sont relativement assez rares et sont souvent en relation avec l'origine géographique des souches :

E. coli 111:B4:21 n'a été trouvé qu'en Italie

E. coli 55:B5:2 (PP+) n'a été isolé qu'en Angleterre.

En France deux types nouveaux (111:B4:? et 55:B5:11) ne représentent que des cas isolés. Nous devons signaler que E. coli 55:B5:11 provient d'un petit malade chez lequel une coproculture pratiquée quelques jours auparavant avait mis en évidence E. coli 55:B5:6 typique.

Relations entre la sensibilité "in vitro" aux substances antibiotiques aux sulfamides et le comportement sur gélose à l'acide phényl-propionique.-

En plus des variations sérologiques et biochimiques suivant l'origine, il existe pour les différents groupes des rapports entre la sensibilité "in vitro" aux substances antibiotiques, aux sulfamides et le comportement sur gélose à l'acide phényl-propio-

nique. Ainsi, les E. coli 111:B4:2 sont les seules souches de ce groupe ayant une réaction PP+ ; en particulier, toutes celles isolées en France sont résistantes à la streptomycine. C'est aussi à ce type qu'appartiennent les souches résistantes à tous les antibiotiques.

Les E. coli 111:B4:12, sont, par contre, tous PP- et sensibles à tous les antibiotiques et sulfamides.

Pour le groupe 55:B5, les seules souches qui soient PP+, sont également résistantes aux antibiotiques et aux sulfamides. Leur formule antigénique complète est 55:B5:2 ; toutes ces souches proviennent uniquement d'Angleterre.

Pour les E. coli 26:B6, le petit nombre de souches isolées et étudiées ne permet pas des conclusions aussi affirmatives et nous n'avons retrouvé que les trois types déjà décrits par ORS-KOV, sensibles à tous les antibiotiques et sulfamides, "in vitro" à réaction PP- et dont la sensibilité aux phages est très variée.

En France, le type le plus fréquent est le 111:B4:2 qui semble être beaucoup plus contagieux que ne l'est le 55:B5:6 retrouvé souvent dans des cas sporadiques. Ces germes sont surtout isolés en hiver et ne sont que rarement trouvés en été. Ils n'ont de plus, jamais été isolés, quoique recherchés depuis plus d'un an, en Afrique du Nord et en Indochine. Faut-il voir, dans ce fait, une localisation préférentielle de ces germes pour les régions relativement froides ?

TABLEAU VII
Relations entre les différents caractères
des souches du groupe 111:B4

Formule antigénique	Types bio- chimiques	Réaction PP	Types phagiques	Sensibilité aux antibiotiques	Sensibilité aux sulfamides
111:B4:2	I et II	+	(Montparnasse, a (Sèvres (abcde) (Tourcoing (Vienne	Sensibles excep- t ⁺ souches fran- çaises résistan- tes à la strep- tomycine et quelques souches totalement résis- tantes.	Variables sui- vant l'origine.
111:B4:12	III et IV	-	(Dor ^f (Bretonneau (abd)	Sensibles	Sensibles
111:B4: immobile	V	-	Lille Bretonneau	Sensibles	Sensibles
111:B4:22	VI	-	Bretonneau (c)	Sensibles	Sensibles
111:B4:?	VII	-	Bretonneau (e)	Peu sensibles	Sensibles

TABLEAU VIII
Relations entre les différents caractères des souches du groupe 55:B5

Formule antigénique	Types bio chimiques	Réaction PP	Types phagiques	Sensibilité aux antibiotiques	Sensibilité aux sulfamides
55:B5:6	A	-	(Béthune (Graz (Vaugirard (Lomme	Sensibles excep- té souches d'Au- triche. Allema- gne, Italie, r'é- sistantes à la streptomycine	Sensibles
55:B5:?	B ₁ B ₂ B ₃	-	Rostock Lomme Flandre	Sensibles	Résistantes Sensibles Sensibles
55:B5:2	C D	- +	(Lomme (Flandre Christopher	Sensibles Résistantes	Sensibles Résistantes
55:B5:7	E	-	Weiler	Sensibles	Sensibles
55:B5:11	F	-	Flandre	Sensibles	Sensibles
55:B5:21	G	-	Béthune	Sensibles	Sensibles

TABLEAU IX
Relations entre les différents caractères
des souches du groupe 26:B6

Formule antigénique	Types bio- chimique d'ORSKOV	Réaction PP	Types phagiques	Sensibilité aux antibiotiques	Sensibilité aux sulfamides
26:B6:11	2	-	(Birmingham (La Butte (Styrie	Sensibles sauf souches du Dane- mark résistan- tes à la strep- tomycine.	Sensibles
26:B6:-	2 urée +	-	La Butte		
26:B6:-	1	-	(Morin (Warwick (Zurich	Sensibles sauf souches du Danemark résis- tantes à la streptomycine.	Sensibles
26:B6:-	3	-	(Morin (Styrie		Sensibles

CONCLUSIONS

Au cours de notre étude sur 350 souches d'E. coli isolées de gastro-entérites infantiles (groupe 111:B4, 55:B5 et 26:B6), nous avons identifié :

1) En plus des souches typiques déjà décrites, des souches ayant des caractères biochimiques anormaux, bien que possédant indubitablement les antigènes O et B caractéristiques des groupes.

2) Des types sérologiques H nouveaux, en particulier nous avons mis en évidence un antigène H non encore décrit pour ces germes, l'antigène 21.

Ceci nous incite à penser que des recherches ultérieures effectuées lors d'épidémies, permettront, sans doute, de mettre en évidence d'autres espèces pathogènes. Deux nouveaux groupes d'E. coli O 119 et O 86 (SMITH, sous presse) (185-26) ont été décrits dernièrement, nous n'avons encore jamais isolé de telles souches en France.

3) Nous avons essayé de dégager les relations qui peuvent exister entre les différents modes d'investigation à notre disposition (étude des caractères biochimiques et sérologiques, lyso-typie par les bactériophages, sensibilité "in vitro" aux substances antibiotiques et aux sulfamides, comportement des souches sur milieu gélosé à l'acide phényl-propionique).

Cette étude comparative nous a permis de juger de l'importance de l'utilisation simultanée de ces différentes méthodes qui permettent non seulement de confirmer le diagnostic de groupe,

mais encore d'établir des sous-groupes ayant une grande importance épidémiologique.

Cependant pour conclure de façon précise sur la sensibilité "in vivo" de ces germes aux substances antibiotiques et aux sulfamides, des recherches ultérieures, en liaison avec la clinique, seront nécessaires.

4) Nous avons envisagé dans l'historique les différents modes de transmission. Tous les auteurs insistent sur la grande sensibilité ~~à ces~~ germes des tout jeunes enfants et, particulièrement des nourrissons. Nous avons, en bactériologie, bien d'autres exemples de germes qui, peu pathogènes pour l'adulte, le sont hautement pour les enfants. Il serait, pensons-nous, souhaitable (nous avons été frappée par le pourcentage élevé que rapporte STEVENSON (180), de mères d'enfants infectés hébergeant ces E. coli, de rechercher, lors d'épidémies, les E. coli appartenant à ces trois groupes chez les adultes et en particulier chez les mères. Cette transmission directe est peut-être une des plus importantes, la voie aérienne en accentuant encore le pouvoir épidémique.

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - ADAM A.- Ueber die Biologie der Dyspepsiecoli und ihre Beziehungen zur Pathogenese der Dyspepsie und Intoxikation.- Jb. Kinderheilk, 1923, 3, 295-314.
- 2 - ADAM A.- Dyspepsie Koli. Zur Frage der bakteriellen Aetiologie der sogenannten alimentären Intoxikation.- Jb. f. Kinderheilk., 1927, 116, 8.
- 3 - ADAM A. et AUST B.- Les colibacilles et la dyspepsie.- Monatsschr. Kinderheilk, août 1950, n° 8, 98, 356.
- 4 - ALEXANDER H.B., BENJAMIN B., MASLEN L.G.C., RODEN A.T.- Streptomycin treatment of infantile diarrhoea and vomiting. Conduct and results of a controlled trial. J. of Hyg., 1952, 50, 246-64.
- 5 - ALLISON V.D.- Discussion on food poisoning.- Proc. Roy. Soc. Med., 1949, 42, 216.
- 6 - d'ALESSANDRO G. et COMES R.- La reazione dell'acido fenilpropionico : reazione metabolica caratteristica di alcuni gruppi di Shigelle.- Bolletino I.S.M., 1952, XXXI, 291.
- 7 - ANGUIST A. et MOLLOV M.- Bacteriologic, clinical and pathologic experience with 86 sporadic cases of Salmonella infection.- Am. J. Med. Sci., 1946, 212, 336.
- 8 - BAHR L.- Untersuchungen über die Aetiologie der Cholera infantum. I. Bakteriologische untersuchungen von 75 Fällen von Cholera infantum (1908 und 1909).- Zbl. Bakt. 1912, 66, 335.
- 9 - BAHR L. et THOMSEN A.- II. Fortgesetzte Untersuchungen über die Aetiologie der Cholera infantum (1910).- Zentralbl. f. Bakt., 1912, 66, 365.

- 10 - BARENBERG L.H., LEVY W., GRAND M.J.H.- An epidemic of infectious diarrhoea in the new-born.- J.A.M.A., 1936, 106, 1256-1260.
- 11 - BARNETT T.N.- Hemolytic E. coli as cause of diarrhea.- Rev. Gastroenterol., juil. 1949, 16, 564.
- 12 - BAUMGÄRTEL T.- Über die Bedeutung der normalen Darmbakterien symbiose.- Deutsch. Med. Wochenschrift, 1940-1941, 66, 214-216.
- 113 - BEAVAN T.E.D.- Infantile Gastro-Enteritis.- Lancet, 1944, I, 567-568.
- 14 - BEEUWKES H., GIJSBERTI A.K.A., HODENPIJL G., TEN SELDAM R.E. J.- Rôle of specific strain of coli bacilli in epidemic gastroenteritis of infants.- Maandschr. Kindergeneesk, 1949, 17, 195.
- 15 - BESSAU G. et BOSSERT O.- Zur Pathogenese der akuten Ernährungsstörungen. I. Mitteilung.- Jb. f. Kinderheilk., 1919, 89, 213-238.
- 16 - BEST W.H.- Epidemic diarrhea of the newborn.- J.A.M.A., 1938, 110, 1155-1158.
- 17 - BIERING-SORENSEN K., KNIPSCHILDT H.E., von MAGNUS H., TULINIUS S.V.- Etiological studies on malignant epidemic gastro-enteritis in ~~Infants~~ ^{Infants}. - Acta Paed., 1947, 34, 203.
- 18 - BLACKLOCK J.W.S., GUTHRIE K.J. et MACPHERSON I.- A study of the Intestinal flora of children.- J. Path., 1937, 44, 321.
- 19 - BLOCH C.E.- The aetiology of the acute diseases of the digestion in infants and the classification and treatment of these diseases.- Acta paediatrica, 1921, I, 1.
- 20 - BLOCH E.- Diarrhoeal diseases in Glasgow.- Brit. Med. J., 1941, 15151.

- 21 - BOKHARI S.M.H. and ORSKOV F.- O-grouping of E. coli strains isolated from cases of white scours.- Acta Path. et Microb. Scand., 1952, 30, 87-89.
- 22 - BRAUN O.H.- Nouvelles recherches relatives à l'importance du colibacille dans la pathogénie des troubles digestifs du nourrisson.- Ztschr. Kinderh., 1951, n° 1, 69, 1-16.
- 23 - BRAUN O.H.- Ueber Bedeutung serologisch einheitlicher Colistämme für das Entstehen epidemischer Durchfallserkrankungen in Säuglingsalter.- Monatsschr. Kinderh., mars 1951, n° 3, 99, 86.
- 24 - BRAUN O.H. et HENCKEL M.- L'entérite épidémique du nourrisson Zschr. Kinderh., 1951, n° 1, 70, 33.
- 25 - BRAUN O.H.- Über die bedeutung serologisch einheitlicher Colistämme für die Entstehung epidemischer Enteritis im Säuglingsalter.- Z. Hyg. u. Infektionskrankh, 1951, 132, 548.
- 26 - BRAUN O.H. et RESELMANN G.- Über das Vorkommen von E. coli 26:B6 und O 86 bei der Säuglingsenteritis.- Klinische Wochenschrift, sept. 1952, 15, 853. Helvetica paediatrica acta 1952, 7, 597.
- 27 - BRAUN O.H. et HENCKEL H.- Säuglingsenteritis durch pathogene Colitypen insbesondere E. coli 55:B5.- Zschr. Kinderheilk 1952, 70, 273.
- 28 - BRAY J.- Isolation of Antigenically Homogeneous strains of Bact. Coli Neapolitanum from summer Diarrhea of Infants.- J. Path. and Bact., 1945, 57, 239.
- 29 - BRAY J. et BEAVAN T.E.D.- Slide agglutination of B. coli var. neapolitanum in Summer diarrhoea.- J. Path. Bact., 1948, 60, 395.
- 30 - BRENNER W. et VON HARPE W.- Gelbe Stühle.- Ztschr. f. Kinderheilk., 1939, 61, 434.

- 31 - BROWN G., CRAWFORD G.J. et STENT L.- Outbreak of epidemic diarrhoea and vomiting in a general hospital and surrounding district.- Brit. Med. J., 1945, 2, 524-526.
- 32 - BUDDINGH G.J. et DODD K.- Stomatitis and diarrhea of infants caused by hitherto unrecognized virus.- J. Pediatr., 1944, 25, 105.
- 33 - BUTTIAUX R., CHRISTIAENS L., BRETON A., LEFEBVRE G.- Gastro-entérites infantiles à Escherichia coli.- Presse médicale, 1951, n° 47, 59, 1000.
- 34 - BUTTIAUX R., DEVAMBEZ J. et TACQUET A.- E. coli des gastro-entérites infantiles dans une diarrhée grave de l'adulte.- Archives des maladies de l'appareil digestif, 1951, n° 12, 40, 1343.
- 35 - CASS J.M.- Bacillus lactis aerogenes infection in the newborn.- Lancet, 1941, 1, 346.
- 36 - CATHIE I.A.B. et Mac J.C.W.- Incidence of B. coli O group III in sporadic infantile gastro-enteritis.- Brit. Med. J., oct. 1951, n° 4738, 1002.
- 37 - CHABBERT Y.- Quelques points particuliers à propos de la méthode des disques pour la détermination de la sensibilité microbienne aux antibiotiques.- Annales Biol. Clin. 1951, 9, 544.
- 38 - CHARTER R.E. et TAYLOR J.- Cultural and serological reactions of strains of B. coli isolated from Babies.- J. Path. Bact., 1952, 64, 729.
- 39 - CHRISTENSEN E. et BIERING-SORENSEN K.- Meningitis and encephalitis like changes in the brain of infants with severe gastro-enteritis.- Acta path. microb. scand., 1946, 23, 395-406.
- 40 - CLEMENT R., GERBEAUX J., PILLET J. et SATGE P.- Aspects cliniques des septicémies à Salmonella et à Escherichia du nourrisson.- Sem. Hôp. Paris, 18 av. 1949, n° 29.

- 41 - CLEMENT R., GERBEAUX J., PILLET J.-Données bactériologiques épidémiologiques et immunologiques concernant les affections à Salmonella, Coli et paracoli chez le nourrisson.- Sem. Hôp. Paris, 1949, n° 29.
- 42 - CLEMENT R., GERBEAUX J., SALET J., CHAVELET F.- Le rôle des Salmonella, des colibacilles et des paracolibacilles dans les diarrhées graves du nourrisson.- Bull. Acad. Méd., 1949, 133, 347.
- 43 - CLEMENT R., GERBEAUX J. et SATGE P.- Salmonelloses et colibacilluries du nourrisson.- Arch. fr. de Pédiatrie, 1949, n° 2, 38, 107.
- + 44 - CLEMENT R., GERBEAUX J., COMBES, HAMELLE A., MEYER B., RAMEIX C.- Détermination rapide du choix des antibiotiques pour le traitement des diarrhées du nourrisson.- Arch. fr. de Pédiatrie, 1951, 8, 421.
- 45 - CLEMENT R.- Les salmonelloses et infections à germes intestinaux chez le nourrisson.- J. des praticiens, 1951, 36, 423.
- 46 - CLEMENT R., MARIE J., GERBEAUX J., SALET J., LE MINOR L. et TETU A.- Rôle de quelques "Escherichia coli" dans les diarrhées du nourrisson.- Bull. Acad. Nat. Méd., 1952, 136, 324-6.
- 47 - CLEMENT R., MARIE J., LE MINOR L., GERBEAUX J., SALET J., TETU A., de MENIBUS Cl.- Diarrhées du nourrisson déterminées par certaines espèces d'Escherichia coli.- Presse Médicale, 1953, 61, n° 1.
- 48 - COOK G.T. et MARMION B.P.- Gastro-enteritis of unknown etiology. An outbreak in a maternity unit.- Brit. Med. J., 1947, 2, 446-450.
- 49 - CORRE L.- Recherches expérimentales sur la pathogénie des infections à colibacilles.- Thèse Paris 1943.
- 50- COSTELLO J.P. et LIND H.E. - Epidemic of nursery diarrhoea.- South Afr. Med. J., 1939, 32, 620.

- 51 - CRON R.S., SHUTTER H.W. et LAHMANN A.H.- Epidemic infections diarrhea of newborn infants.- Am. J. Obst. Gyn., 1940, XI XI, 88.
- 52 - CROWLEY N., DOWNIE A.W., FULTON F. et WILSON G.S.- Epidemic neonatal diarrhoea in maternity hospitals. II. Bacteriological aspect.- Lancet 1941, 2, 590.
- 53 - CRUICKSHANK R.- Intestinal disorders of the newborn.- Proc. Roy. Soc. of Med., 1945, XXXIV, 389.
- 54 - CUMMINGS G.D.- J. Pediatr., 1947, 30, 706 (cité par J. TAYLOR, 1951).
- 55 - CZIGLANY F.- Dyspepsieekoli im Stuhl der gesunden und Franken Säuglinge.- Arch. f. Kinderhk., 1941, 122, 147.
- 56 - DEBRE R., MOZZICONACCI P., GRUMBACH R., BOULARD P.- Infections générales et méningites suppurées déterminées par les germes intestinaux chez le nourrisson.- Sem. Hôp. Paris, 18 juin 1948.
- 57 - DEBRE R., GRUMBACH R., MOZZICONACCI P.- La leucocytose à polynucléaires dans les septicémies à germes intestinaux du nourrisson.- Arch. fr. pédiatrie, 1948, 5, 173.
- 58 - DEBRE R., MOZZICONACCI P.- Streptomycin treatment of septicaemia and meningitis due to intestinal organisms in infants.- Brit. Med. Journ., 1949, 2, 451.
- 59 - DENECKE.- Experimentelle Versuche über verschiedene Giftigkeit von normalen und anormalen Colistämmen nach der Methode Catel und Fallaske.- Zbl. f. Bakt. Orig., 1934, 132, 163.
- 60 - DICK G.F., DICK G.H. et WILLIAMS J.L.- Etiology of epidemic of enteritis associated with mastoiditis in infants.- Am. J. Dis. Child., 1928, 35, 955.
- 61 - DRAPER F. et BROWN G.W.- Staphylococcal enteritis in children.- Med. J. Austr., 1946, 1, 469.

- 62 - DRIMMER-HEERNHEISER H. et OLITZKI A.L.- The association of E. coli (Serotypes 111:B₄ and 55:B₅) with cases of acute infantile gastroenteritis in Jerusalem.- Acta medica orientalia, 1951, n° 10, X, 219.
- 63 - DUDLEY H.W., ROSENHEIM D. et STERLING W.W.- The chemical constitution of spermine. III. Structure and synthesis.- Bioch. J., 1926, 20, 1082.
- 64 - DUPONT A.- On the occurrence of E. coli 55:B₅:6 and E. coli 111:B₄ in faecal samples from infants with diarrheal disease and in a control material.- Act. Paediat., 1951, 40, supplément 83, p. 95.
- 65 - DUPONT A.- Gastroenteritis hos spedborn med fund af Escherichia coli 55:B₅:6.- Nord Med., 1951, 46, 1194.
- 66 - DUPONT A., KEISER-NIELSEN H.- E. coli 55:B₅:6 in intestinal canal of infants treated with lactobacillin milk.- Acta paediatrica, 1952, 41, 222-228.
- 67 - EBSWORTH J.S., LEYS D.G.- Recovery of a Newborn Child from Bact. coli Meningitis.- Lancet, 1951, 261, 914.
- 68 - ESCHERICH Th.- Zur Kenntniss der Unterschiede zwischen an natürlichen und künstlichen Ernährung des Säuglings.- Wien. Klin. Wschr., 1900, 13, 1183.
- 69 - EWING W.H. et KAUFFMANN F.- A new coli O-antigen group.- Pub. Health Rep., 1950, 65, 1341-1343.
- 70 - FERGUSON W.W., JENNINGS J.C. et GOTTSCHALL R.Y.- In vitro sensitivity tests with 8 antibiotics against E. coli 111:B₄, a special type of coliform bacillus associated with infant diarrhea.- Am. J. Hyg., 1951, 53, 237.
- 71 - FERGUSON W.W., JUNE R.C.- Experiments on Feeding Adult Volunteers with E. coli 111:B₄, a Coliform Organism Associated with Infant Diarrhea.- Amer. J. of Hyg., 1952, 55, 155-69.
- 72 - FORBES R.P. et OLSEN F.B.- Epidemic diarrhea of new-born.- Arch. Pediat., 1939, 56, 250.

- 73 - FRANTS S. et ABRAMSON H.- Epidemic diarrhea of the new-born.
III. Epidemiology of outbreaks of highly fatal diarrhea
among babies in Hospital Nurseries.- Am. J. Publ. Health,
1938, 28, 36.

- 74 - FRANTZEN A.- Kulturelle og serologiske undersøgelser over no-
gle grupper af Enterobacteriaceae.- Ejnar Munksgaard Co-
penhague, 1950.

- 75 - FRISELL E. et LAURELL G.- Ein Klinisk-bacteriologisk under-
sokning med sarkild branzyn till Bact. coli D 433.- Svens-
ka Läkartidningen, 1949, 46, 2481.

- 76 - FROBOESE C.- Zur pathologischen anatomie des Darmes.- Ztschr.
f. Kinderh., 1925, 39, 267.

- 77 - GAIRDNER P.- Infantile diarrhoea. An analysis of 216 cases
with special reference to institutional outbreaks.-
Arch. Dis. Child., 1945, 20, 22.

- 78 - GALE E.F.- Gastroenteritis in infants.- Brit. Med. J., 6 mai
1944, n° 1, 631-632.

- 79 - GALTON M.M. et STUART C.A.- A pooled paracolobactrum interme-
dium antiserum for screening in enteric bacteriology.-
J. Bact., 1949, 58, 545.

- 80 - GILES C. et SANGSTER G.- An outbreak of infantile gastroente-
ritis in Aberdeen : Association of special type of B.
coli with the Infection.- J. Hyg. Camb., 1948, 46, 1.

- 81-- GILES C.- Infantile gastro-enteritis and streptomycin.- Lan-
cet, 1948, 2, 706.

- 82 - GILES C., SANGSTER C. et SMITH J.- Epidemic gastroenteritis
of infants in Aberdeen during 1947.- Arch. Dis. Child-
hood, 1949, 24, 45.

- 83 - GOLDSCHMIDT R.- Untersuchungen zur Aetiologie der Durchfall-
serkrankungen des Säuglings.- Jb. Kinderheilk, 1933,
139, 318-358.

- 84 - GORDON I., INGRAHAM H.S. et KORNS R.F.- Transmission of Epidemic Gastroenteritis to human volunteers by oral administration of fecal filtrates.- J. Exp. Med., 1947, 86, 409.
- 85 - GORDON J.E. et RUBENSTEIN A.D.- Epidemic diarrhea of newborn.- Am. J. Med. Sc., 1950, 220, 339.
- 86 - GREENBERG M. et WRONKER B.M.- An outbreak of epidemic diarrhea in the newborn.- J. Am. Med. Ass., 1938, 110, 563-566.
- 87 - GUNN W.- Infantile diarrhea.- Practitioner, 1945, 154, 348.
- 88 - GUTHEIL H.- Résistance des dyspepsie coli (type O:111/B4) aux antiseptiques et aux sulfamides.- Mschr. Kinderh., juin 1951, n° 6, 99, 225.
- 89 - HAMBURGER R.- Die Behandlung der Toxikosen des Säuglings mit Coliserum.- Jahrb. f. Kinderheilk., 1920, 43, 25.
- 90 - ~~HENDERSON~~ J.L.- Sulphaguanidine in neonatal epidemic gastroenteritis.- Brit. Med. J., 1943, 1, 410-413.
- 91 - HASSMANN K.- Die Pathogenität der Kolibakterien im Kindesalter.- Arch. f. Kindh., 1939, 117, 32.
- 92 - HILTON R. et TAYLOR J.- Antigenic variation in certain strains of Bact. Coli Type I.- Nature, 1951, n° 4244, 359.
- 93 - HINDEN E.- Etiological aspects of gastro-enteritis.- Arch. Dis. child., 1948, 23, 27.
- 94 - HOLZEL A., MARTYN G., AFTER L.- Streptomycin treatment of infantile diarrhoea and vomiting.- Brit. Med. Journ., 1949, 2, 454.
- 95 - JÜRGENSEN O. et BERGER K.- Öst. Z. Kinderheilk, 1949, 3, 296 (cité par KREFLER et ZISCHKA (110)).

- 96 - KADISON E.R., BOROVSKY M.P.- The treatment of infantile diarrheea with a new combination of antibiotics.- J. Ped., mai 1951, 38, 576.
- 97 - KAUFFMANN F.- The serology of the coli group.- J. of Immunology, 1947, 57, 71.
- 98 - KAUFFMANN F.- Repdrt of Proceeding 4th Congres for microbiology Copenhagen 1947, 331.
- 99 - KAUFFMANN F. et PERCH B.- Further biochemical tests in coli group.- Act. Path. Microb. Scand., 1948, 25, 507.
- 100 - KAUFFMANN F. et DUFONT A.- Escherichia strains from infantile epidemic gastroenteritis.- Acta path. Microb. scand., 1950, 27, 552.
- 101 - KAUFFMANN F.- Enterobacteriaceae.- Munksgaard édit. Copenhagen 1951.
- 102 - KAUFFMANN F.- On antigenic relation ships between Escherichia coli from infantile enteritis and Salmonella or Arizona strains.- Acta path. microb. scand., 1952, 31, 355.
- 103 - KEITEL H.G.- Occurrence of cold and streptococcus MG agglutinins in infants with gastroenteritis.- J. Inf. Dis., 1950, 86, 219-222.
- 104 - KIRBY A.C., HALL E.G. et COACKLEY W.- Neonatal diarrhoea and vomiting outbreaks in the same maternity unit.- Lancet, 1950, 2, 201.
- 105 - KLEINSCHMIDT H.- Die darmbakterien flora des säuglings in gesunden und kranken tagen.- Klin. Wochenschrift, 1935, 14, 257-260.
- 106 - KNIPSCHILDT H.E.- Demonstration of a new thermolabile antigen in the colon group.- Act. Path. Microb. Scandinav. 1946, 23, 179.

- 107 - KNIPSCHILDT H.E.- Undersogelser over coligruppens serologi.-
Copenhagen, 1945.
- 108 - KREPLER P.- Zur Klinischen Bedeutung bestimmter coli-sero-
typen bei der Säuglingsenteritis.- Tagung d. deutschen
ges. f. kinderheilk in Bayreuth, 1952.
- 109 - KREPLER P. et ZISCHKA W.- Rôle étiologique du bacterium co-
li 111 B⁴ dans les entérites du nourrisson.- Pédiatrie,
1952, 4, 1.
- 110 - KREPLER P. et ZISCHKA W.- Zur Frage der ätiologischen Be-
deutung des B. coli 111:B⁴ bei Säuglingsenteritiden.-
Ost. Zeitsch. f. Kinderheilk. und Kinder fursorge, 1952,
7, 89.
- 111 - KUNDRATITZ R.- Zur Therapie der Intoxikationen und gastro-
enteritiden im Säuglingsalter.- Wien. Klin. Wschr., 1951,
63, 516.
- 112 - LAMY M., JAMMET M.L. et PALEY P.Y.- Sur une méningite à B.
coli. A propos d'un cas observé chez un nourrisson de 10
mois.- Soc. med. Hôp., 1946, 62, 108.
- 113 - LATTES E. et COLOMBO G.- Le Escherichia coli O 111 et O 55
nell'eziologia della malattia acuta della nutrizione del
lattante.- Minerva med., 1952, 2, 1081.
- 114 - LAURELL G., MAGNUSSON H.J., FRISSELL E., WERNER B.- Epidemic
infantile diarrhea and vomiting.- Act. Paediatr., 1951,
n° 4, 40, 302-337.
- 115 - LAURELL G.- Ny serotyp av B. coli vid epidemisk diarre hos
spädbarn.- Nordisk medicin, 1952, n° 7, 204. (Un nouveau
type sérologique de B. coli dans une diarrhée épidémique
infantile).
- 116 - LAURENT L.J.M.- Infantile gastro-enteritis.- Lancet, 1944,
1, 567.
- 117 - LEATHART F.W.- Infantile diarrhoea and vomiting.- Brit.
Med. J., 1944, 11 nov. 637.

Mem. 3. 1900. 11. 1900. 11. 1900.

Mem. 3. 1900. 11. 1900. 11. 1900.

- 118 - LEMBCKE P.A., QUINLIVAN J.J. et ORCHARD N.G.- Epidemic diarrhea of the newborn : a report of 2 outbreaks.- Am. J. Pub. Health, 1943, 33, 1263.
- 119 - LE MINOR L.- La recherche des bacilles typhiques et paratyphiques dans les selles.- Thèse médecine Paris 1945.
- 120 - LE MINOR S. et L., NICOLLE P., BUTTIAUX R.- Etude des caractères biochimiques, sérologiques et de la résistance aux antibiotiques des E. coli de gastro-entérite infantile.- Congrès International de Microbiologie 1953 (sous presse).
- 121 - LE MINOR L. et S. et GRABAR J.- Réaction d'hémagglutination passive et d'hémolyse directe au moyen de globules rouges sensibilisés par des substances solubles O et Vi d'entérobactériacées.- Ann. Inst. Past., 1952, 83, 62.
- 122 - LIGHT J.S. et HODES H.L.- Studies on epidemic diarrhea in the newborn. Isolation of a filtrable agent causing diarrhea in calves.- Amer. J. Publ. Health, 1943, 33, 1451.
- 123 - LIGHT J.S. et HODES H.L.- Isolation from cases of infantile diarrhea of a filtrable agent causing diarrhea in calves.- J. Exp. Med., 1949, 90, 113.
- 124 - LODENKÄMPER H.- Über colitoxine.- Zbl. f. Bakt., 1940, 145, 306. Z. Kinderhk. 1941, 62, ~~564~~ cité par KREFLER et ZISCHKA (110).
- 125 - LORENZ W. et KUPELWIESER M.- Öst. Z. Kinderhk., 1947, 1, 44 (cité par KREFLER et ZISCHKA (110)).
- 126 - LOVEL R.- Classification of Bacterium coli from diseased calves.- J. Path. Bact., 1937, 44, 125-139.
- 127 - LUDLAM G.B. et HENDERSON J.L.- Neonatal thrush in a maternity hospital.- Lancet, 1942, I, 64.
- 128 - LYON G.M. et FOLSOM T.G.- Epidemic diarrhea of the newborn.- Am. J. Dis. Child., 1941, 61, 427-444.

- 129 - Mc FARLAN A.M., CRONE F.B., TEE G.H.- Variations in bacteriology of throat and rectum of infants in two maternity units. Brit. Med. J., 1949, 2, 1141.
- 130 - MACKERRAS I.M. et MACKERRAS M.J.- An epidemic of infantile gastroenteritis in Queensland caused by *S. bovis morbificans*. J. Hyg., 1949, 47, 166.
- 131 - MAGNUSSON J.H., LAURELL G., FRISELL E., WERNER B.- Aureomycin treatment of Infantile diarrhea and vomiting.- Brit. Med. J., 1950, 1, 1398.
- 132 - MAGNUSSON J.H., LAURELL G., FRISELL E. et WERNER B.- Aureomycin therapy of epidemic dyspepsia in nurslings clinical bacteriologic study with special consideration of *Bact. coli neapolitanum*.- Berl. Med. Ztschr., 1950, 1, 256.
- 133-MAGNUSSON et LAURELL.- Nord. Med., 1951, 45, 214.
- 134 - MARIE J., GRABAR (Mme), SALET J., LE MINOR L. et TETU A.- Toxicose à colibacilles 111:B4.- Archives fr. de Pédiatrie, 1951, 8, 837.
- 135 - MODICA R.I., FERGUSON W.W. et DUCEY E.F.- Epidemic infantile diarrhea associated with *E. coli* 111:B4.- J. Lab. Clin. Med. U.S.A., 1952, 39, 122.
- 136 - MORO E.- Morphologische und biologische Untersuchungen über Darmbakterien des Säuglings.- IV. Der Schottelius'sche Versuch am Kaltblüter.- Jb. Kinderheilk., 1905, 61, 467-478.
- 137 - NETER E.R. et CLARK F.- Observations on possible pathogenicity of paracolon bacilli as incitants of diarrheal diseases in infants and children.- Am. J. Dig. Dis., 1944, 11, 356-360.
- 138 - NETER E. et SHUMWAY C.N.- *E. coli* Serotype D 433 : Occurrence in Intestinal and respiratory tracts, cultural characteristics, pathogenicity, sensitivity to antibiotics.- Proc. Soc. Exp. Biol., nov. 1950, 75, 504.
- 139 - NETER E., WEBB C.R., SHUMWAY C.N., MURDOCK M.R.- Study on Etiology and Antibiotic Therapy of Infantile Diarrhea with Particular Reference to Certain Serotypes of *E. coli*.- Amer. J. Publ. Health, 1951 41, 1490-95.

- 140 - NETER E., BERTRAM L.F., ZAK D.A., MURDOCK M.R., ARBESMAN C.E.- Studies on hemagglutination and hemolysis by E. coli antisera.- J. Exp. Med. 1952, 96, 1-16.
- 141 - NETER E., BERTRAM L.F. and ARBESMAN C.E.- Demonstration of Escherichia coli O 55 and O 111 Antigens by Means of Hemagglutination Test.- Proc. Soc. Exp. Biol., 1952, 79, 255-257.
- 142 - NETER E., ZAK D., ZALEWSKI N.J., BERTRAM L.- Inhibition of bacterial (E. coli) modification of erythrocytes.- Proceedings Soc. Exp. Biol. Med., 1952, 80, 607.
- 143 - NEUMANN C.Z.- Observations on the treatment of infantile gastro-enteritis.- Brit. Med. J., 1949, 16 juillet, p. 133.
- 144 - NICOLLE P., LE MINOR L., BUTTIAUX R., DUCREST P.- Lysotypie des "E. coli" isolés dans les gastro-entérites infantiles. I. Schémas des types actuellement individualisés. II. Fréquence relative des types dans différents foyers et valeur épidémiologique de la méthode.- Bull. Acad. Méd., 1952, 136, p. 483.
- 145 - NICOLLE P., LE MINOR L. et S., BUTTIAUX R.- La lysotypie des E. coli isolés dans les gastro-entérites du nourrisson.- Congrès international de Microbiologie, 1953 (sous presse).
- 146 - OLARTE J. et VARELA G.- A complete Somatic Antigen Common to Salmonella Adelaide Escherichia Coli-Gomez and E. coli O 111:B4.- J. Labor and Clin. Med., 1952, 40, 252-4.
- 147 - ORMISTON G.- Epidemic neonatal diarrhea in maternity Hospitals. I. Clinical aspect.- Lancet, 1941, 2, 588.
- 148 - ORNSTEIN M.- Zur Bakteriologie des Schmitzbazillus.- Ztschr. f. Hyg. u. infektion., 1920, 91, 152-178.
- 149 - ORSKOV F.- On the occurrence of E. coli belonging to O Group 26 in cases of infantile diarrhea and white scours.- Acta Path. et Microb. Scand., 1951, 29, 373-78.

- 150 - ORSKOV F., SCHMID E.E., VELAUDAPILLAI T.- An *Escherichia freundii* strain related to *E. coli* 111:B⁴.- *Acta Path. microb. scand.*, 1953 (sous presse).
- 151- ORTEGA R., CAMPOS D. et QUIROGA J.C.- Epidemic diarrhea of newborn infant.- *Arch. Hosp. Clin.*, 1949, 17, 47.
- 152 - PAPPENHEIMER A.M. et ENDERS J.F.- Epidemic diarrheal disease of suckling mice inclusions in intestinal epithelial cells.- *J. Exp. Med.*, 1947, 85, 417.
- 153 - PAYNE ANN.M. et COOK G.T.- A specific serological type of *B. coli* found in infants home in absence of epidemic diarrhoea.- *Brit. Med.*, ~~1949, 22, 851~~ 1950, 2, 192.
- 154 - PIETTE et VEZINA N.- Epidemic of gastroenteritis in infants ; 60 cases ; chloramphenicol therapy.- *Union Med. Canada*, 1951, n° 1, 80, 26.
- 155 - PILLET, SAVATONJ.- Sur les septicémies à *Salmonella*, à *B. coli* et à *B. paracoli* chez le nourrisson.- Thèse Paris, 12 janv. 1949, n° 21.
- 156 - PIFIRS.- Die Beziehung des *Bacterium coli* zur Dyspepsie.- *Klin. Wochschr.*, 1931, 10, 1687.
- 157 - PLANTENGA.- Die serumtherapie der sogenannten alimentären intoxication.- *Jb. Kinderhk.*, 1917, 86, 175-219.
- 158 - REIMANN H.A., PRICE A.H., HODGES J.H.- The cause of epidemic diarrhea, nausea and vomiting (Viral dysentery ?).- *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 1945, 52, 8.
- 159 - REUSS A.- Säuglings Krankheiten Springer-Verlag, Wien 1936 (cité par KREPLER et ZISCHKA (110)).
- 160 - REUSS A. et HASSELMANN K.- Ueber Darmbakterienvariabilität und ihre ätiologische Bedeutung für enterale Störungen im Säuglings und späteren Kindesalter.- *Wien. Klin. Wschr.*, 1936, 49, 769.

- 161 - RICE J.L., BEST W.H., FRANT S. et ABRAMSON H.- Epidemic diarrhea of the newborn.- J. Am. Med. Ass., 1937, 109, 475-481.
- 162 - ROGERS K.B., KOEGLER S.J., GERRARD J.- Chloramphenicol in treatment of infantile gastroenteritis. A preliminary report.- Brit. Med. J., 1949, 2, 1501-1591.
- 163 - ROGERS K.B.- Discussion of infantile gastro-enteritis.- Proceed. Roy. Soc. Med., 1951, 44, 519.
- 164 - ROGERS K.B.- Spread of infantile gastro-enteritis in a cubicle ward.- J. Hyg., 1951, 49, 140.
- 165 - ROGERS K.B. et KOEGLER S.J.- Interhospital cross-infection of epidemic infantile gastro-enteritis associated with type strains of Bact. Coli.- J. Hyg., 1951, 49, 152.
- 166 - ROLAND F., BOURBON D. et SZTURM C.- Différenciation rapide des entérobactériacées sans action sur le lactose.- Ann. Inst. Pasteur, 1947, 73, 914.
- 167 - ROSENHEIM.- The isolation of spermine phosphate from semen and testis.- Bioch. J., 1924, 18, 1253.
- 168 - RUBENSTEIN A.D., BRITTEN S.A.- Diarrhée épidémique du nourrisson.- J. Ped., 1951, n° 4, 38, 457-462.
- 169 - SAKULA J.- An outbreak of Gastro-enteritis in the newborn.- Lancet, 1943, 2, 758.
- 170 - SEVITT S.- Bacteriological investigation into the causation of diarrhea and enteritis in Dublin in 1942-43.- J. of Hyg., 1945, 44, 37.
- 171 - SHANKS R.A.- Aureomycin et chloramphenicol in infantile diarrhoea.- Brit. Med. J., 1951, 4 août, 272.
- 172 - SHANKS R.A. et STUDZINSKI L.I.- Bact. coli in Infantile diarrhea.- Brit. Med. J., 1952, n° 4776, 119-23.
- 173 - SIEDE W. et LUZ K.- Agglutinabilität und pathogenität des bact. coli bei erkrankungen der harnwege.- Klin. Wschr., 1941, 20, 241-245.

- 174 - SILBERSTEIN F. et SINGER G.- Beiträge zur pathogenese der akuten Ernährungsstörungen im Säuglingsalter.- Jb. f. Kinderhk., 1925, 57, 329.
- 175 - SJOSTEDT S.- Pathogenicity of certain serological types of B. coli ; their mouse toxicity, hemolytic power, capacity for skin necrosis and resistance to phagocytosis and bacterial faculties of human blood.- Acta path. microb. scand. 1946, 63, 1-148.
- 176 - SJOSTEDT S.- Antibody reponse in man following B. coli vaccine therapy.- Acta Path. Microb. Scand., 1951, 29, 150.
- 177 - SMITH J.- The association of certain types (et) of B. coli with infantile gastro-enteritis.- J. Hyg., 1949, 47, 448.
- 178 - SMITH J., GALLOWAY W.H., STEIRS A.L.- Infantile gastro-enteritis with special reference to the specific serological type O 55/B5 H6 (type) of bact. coli.- J. Hyg., 1950, 48, 472.
- 179 - STEVENSON J.S.- B. coli D 433 in cases of diarrhoea in adults. Brit. Med. J., 22 juil. 1950, II, 195-196.
- 180 - STEVENSON J.S.- Further observations on the occurrence of B. coli D 433 in Adult Faeces.- Brit. Med. J., 1952, n° 4776, 123-5.
- 181 - SMELLIE J.M.- Chloramphenicol in infantile gastro-enteritis.- Proc. Roy. Soc. Med., 1950, 43, 766.
- 182 - TAGAWA T.- Saccharose fermenting coli bacilli in diarrhea of infants and nurslings question of pathogenicity of Bact. dyspepsi coli.- Adan, Nagasaki Igakkai. Zassi, 1938, 16, 1841.
- 183 - TAYLOR J., POWEL B.W. et WRIGHT J.- Infantile diarrhea and vomiting (clinical and bacteriologic investigation).- Brit. Med. J., 1949, 24, 997.
- 184 - TAYLOR J.- Discussion on infantile gastro-enteritis.- Proc. Roy. Soc. Med., 1951, 44, 516.

- 185 - TAYLOR J. et CHARTER R.E.- The isolation of serological types of B. coli in two residential nurseries and their relation to infantile gastro-enteritis.- J. Path. Bact., 1952, 64, 715.
- 186 - THOMAS L., MIRICK G.S., CURNEN E.C., ZIEGLER J.E., HORSFALL F.L.- Serological reactions with an indifferent streptococcus in primary atypical pneumonia.- Science, 1943, 98, 566.
- 187 - VARELA G., AGUIRRE A. et CARILLO J.- Escherichia coli-gomez, nueva especie aislada de un caso mortal de diarrea.- Bol. medico del Hospital Infantil Mexico, 1946, 3, 3-7.
- 188 - VINCENT H.- Sur la pluralité des toxines du Bacillus coli et sur les bases expérimentales de la sérothérapie anticolibacillaire.- C.R. Acad. sc., 1925, 180, 1624-1629.
- 189 - WALTHER W.W. et MILLWOOD E.G.- Presence of certain serological types of bact. coli in the human intestine.- Brit. Med. Journ., 1951, July 21, 156.
- 190 - WEISE K.- Zur Frage des dyspepsie coli.- Mschr. f. Kinderhk., 1926, 31, 404.
- 192 - WILLIAMS S.- The bacteriological considerations of infantile enteritis in Sydney.- Med. J. Austr., 1951, 2, 137.
- 192 - WINTER.- Vergleichende Untersuchungen über die chemischen und biologischen Eigenschaften von Ruhr bazillen.- Z. Hyg. 1912, 70, 273-303.
- 193 - WRAMBY G. - Investigations into the antigenic structure of Bact. coli isolated from calves.- Uppsala 1948.
- 194 - WRIGHT G.P. et WRIGHT H.P.- Diarrhoea and enteritis among infants in London area 1930-8.- J. Hyg., 1946, 44, 480.
- 195 - YLEFÖ et coll.- Role of insects in the spreading of infantile diarrhea in Finland.- Ann. Med. Int. Fenniae, 1950, 39, 149.

- 196 - ZISCHKA W.- Bakteriologie der Enteritis.- Wien. Klin. Woch.
1952, 38, 758.

- 197 - VAHLNE G.- Serological typing of the colon Bacteria. Glee-
rupska. Univ. Bokhandeln. Lund. 1945.

